



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

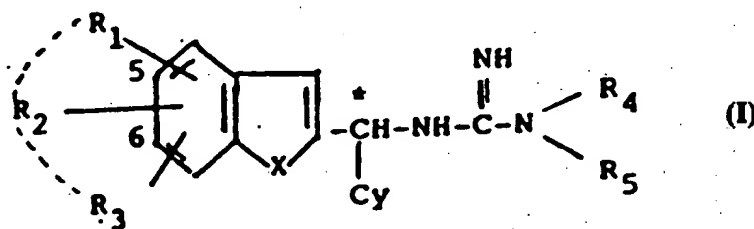
<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :</p> <p>C07D 307/81, 307/92, 209/22, 405/06, 409/06, 333/58, A61K 31/34, 31/40, 31/44, 31/38, C07D 521/00, 405/10, 409/10, 417/10</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 95/04052</p> <p>(43) Date de publication internationale: 9 février 1995 (09.02.95)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00962</p> <p>(22) Date de dépôt international: 28 juillet 1994 (28.07.94)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 93/09362 29 juillet 1993 (29.07.93) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LUCCHETTI, Jean [BE/BE]; Rue des Combattants 49, B-1450 Chastres (BE). RINALDI, Murielle [FR/FR]; 2, rue des Fontardies, F-34680 St.-Georges-d'Orques (FR). PIALOT, Françoise [FR/FR]; 73, rue André-Chanson, F-34090 Montpellier (FR). MER-SCHAERT, Alain [BE/BE]; Rue Fontaine-à-Louche 99, B-7850 Petit-Enghien (BE).</p> <p>(74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>

(54) Title: METHYLGUANIDINE DERIVATIVES, METHODS FOR PREPARING SAME AND COMPOSITIONS CONTAINING SAID DERIVATIVES

(54) Titre: DERIVES DE METHYLGUANIDINE, LEURS PROCEDES DE PREPARATION AINSI QUE LES COMPOSITIONS EN CONTENANT

## (57) Abstract

Methylguanidine derivatives, for use as drugs, having general formula (I), wherein the asterisk is an asymmetrical carbon; each of R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub>, which are the same or different, is hydrogen, halogen, a C<sub>1-4</sub> alkyl radical, C<sub>1-4</sub> alkoxy, phenyl or benzyl, or R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub>, taken together with the carbon atoms in positions 5 and 6, form a C<sub>4-6</sub> ring; each of R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub>, which are the same or different, is hydrogen, a C<sub>1-12</sub> alkyl grouping, a benzhydryl grouping, an optionally substituted aralkyl grouping or a substituted alkyl grouping; Cy is an optionally substituted cyclic system; and X is -O-, -S-, (a), (b)-C<sub>1-4</sub>alkyl or (c)-phenyl.



## (57) Abrégé

L'invention a pour objet des dérivés de méthylguanidine, utilisables comme médicaments, de formule générale (I) dans laquelle l'astérisque indique un carbone asymétrique; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent l'hydrogène, un halogène, un radical alkyle en C<sub>1-4</sub>, alkoxy en C<sub>1-4</sub>, phényle ou benzyle ou R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, pris ensemble avec les atomes de carbone situés en positions 5 et 6 forment un cycle en C<sub>4-6</sub>; R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents, représentent: l'hydrogène, un groupement alkyle en C<sub>1-12</sub>, un groupement benzhydryle, un groupement aralkyle éventuellement substitué, un groupement alkyle substitué, Cy représente un système cyclique éventuellement substitué, et X représente -O-, -S-, (a), (b)-alkyle en C<sub>1-4</sub> ou (c)-phényle.

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

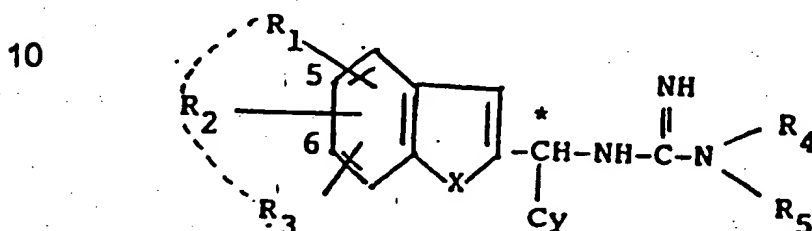
AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	B Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

- 1 -

DERIVES DE METHYLGUANIDINE, LEURS PROCEDES DE  
PREPARATION AINSI QUE LES COMPOSITIONS EN CONTENANT

La présente invention se rapporte d'une manière générale à de  
5 nouveaux dérivés hétérocycliques ainsi qu'à leur procédé de préparation.

En particulier, l'invention concerne des dérivés hétérocycliques de  
méthylguanidine, lesquels peuvent être représentés par la formule générale :



dans laquelle :

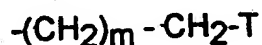
L'astérisque indique un carbone asymétrique,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, un  
halogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényle  
ou benzyle ou R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, pris ensemble avec les atomes de  
20 carbone situés en positions 5 et 6 forment un cycle  
hydrocarboné en C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>

R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents, représentent :

25

- l'hydrogène
- un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>
- un groupement benzhydryle
- un groupement aralkyle éventuellement substitué par un ou  
30 plusieurs atomes d'halogène, groupements alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
groupements alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou groupements  
trifluorométhyles,
- un groupement alkyle substitué de formule :

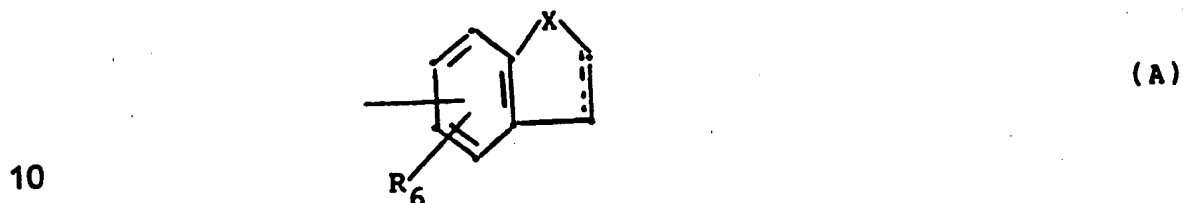


35

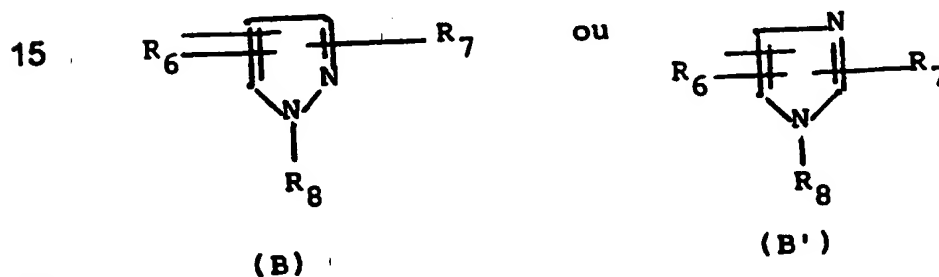
dans lequel T représente un groupement  $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-OT_1 \end{array}$  dans lequel  
T<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
et m représente 0 à 3.

Cy représente :

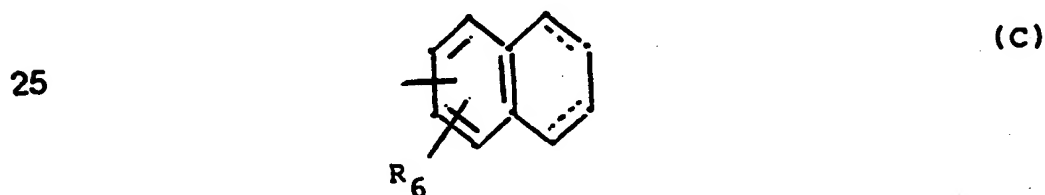
- 5 - un groupement hétérocyclique ou 2,3-dihydro-hétérocyclique de formule générale :



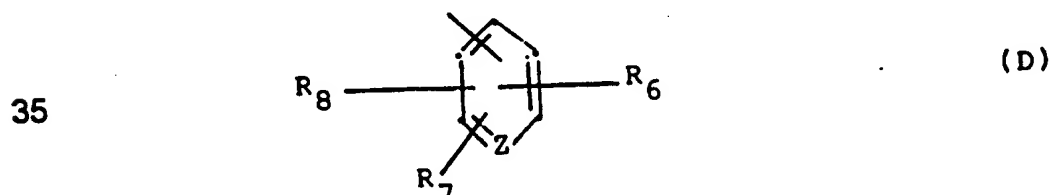
- un groupement pyrazolyle ou imidazolyle de formule générale :



- 20 - un groupement naphthyle, dihydro- ou tétrahydronaphthyle de formule générale :



- 30 - un groupement phényle ou 2-, 3- ou 4- pyridyle de formule générale :





- un groupement thiényle de formule générale :

5



(E)

dans lesquelles

10

Z représente un groupement = N- ou = CH-

R<sub>6</sub> représente :

- 15 a) l'hydrogène ou un halogène  
 b) un groupement hydroxy, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, phénoxy ou alkoxyméthoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>  
 c) un groupement de formule :

20



(F)

dans lequel R<sub>9</sub> représente un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, thiényle, pyridyle, thiazolyle, thiadiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle ou phényle éventuellement substitué par un ou deux halogènes ou par un ou deux groupements alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et n représente 0, 1 ou 2

25

- d) un groupement phényle éventuellement substituée par un ou deux atomes d'halogène ou par un ou deux groupements alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

30

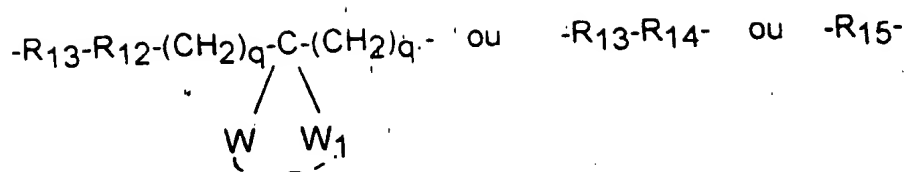
- e) un groupement (G) de formule générale :



(G)

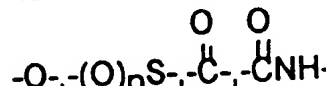
35

dans laquelle Gr représente un groupement de formule :



5 dans laquelle :

$R_{12}$  représente une liaison simple ou un groupement



dans lequel n a la même signification que précédemment

10  $R_{13}$  représente une liaison simple ou un groupement phényle, thiényle, pyridyle, thiazolyle, thiadiazolyle, imidazolyle ou pyrazolyle

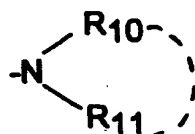
$R_{14}$  représente une liaison simple ou un groupement  $-SO_2$ .

$R_{15}$  représente un radical alkényle, linéaire ou ramifié, en  $C_2-C_{10}$  ou alkynyle, linéaire ou ramifié en  $C_2-C_{10}$

15 W et  $W_1$ , identiques ou différents, représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1-C_4$  ou W et  $W_1$ , lorsqu'ils sont pris ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés, forment un cycle hydrocarboné saturé en  $C_3-C_8$ .

q et  $q'$  sont tels que leur somme représente un nombre de 0 à 9,

20 et dans laquelle  $Am$  représente un groupement de formule :



(H)

dans laquelle :

25  $R_{10}$  représente l'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1-C_4$  ou un radical benzyle et  $R_{11}$  représente un radical alkyle en  $C_1-C_4$ , un radical phényle ou un radical benzyle ou  $R_{10}$  et  $R_{11}$ , lorsqu'ils sont pris ensemble, forment une chaîne alkylène, linéaire ou ramifiée, en  $C_3-C_{10}$  éventuellement substituée par un groupement carboxylique, alkoxy-carbonyle en  $C_2-C_5$ , hydroxyalkyle en  $C_2-C_4$  ou benzyle ou par un ou plusieurs alkyles en  $C_1-C_5$

30 ou  $Am$  représente un groupement pyrrolyle, pyridyle, pyrazolyle, morpholinyle, dihydropyridyle, tetrahydropyridyle, quinuclidinyle, imidazolinyle, imidazolyle, 3-aza-bicyclo [3.2.1] octyle, 6-aza-bicyclo

35 [3.2.1] octyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles en  $C_1-C_4$ , ou 3-aza-bicyclo [3.2.2] nonyle

ou  $Am$  représente un groupement pipérazinyle de formule :

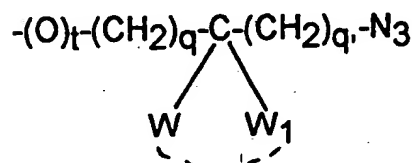


(J)

5

dans lequel  $R_{16}$  représente l'hydrogène, un groupement alkyle en  $C_1$ - $C_4$ , cycloalkyle en  $C_3$ - $C_6$ , phényle, tolyle, méthoxyphényle, halophényle, diphénylméthyle, benzyle ou pyridyle

10 e) un groupement azido de formule :



15

dans laquelle  $t$  représente zéro ou 1 et  $W, W_1, q$  et  $q'$  ont la valeur indiquée ci-dessus;

$R_7$  et  $R_8$ , identiques ou différents, représentent l'hydrogène, un halogène, un groupement hydroxyle, alkyle en  $C_1$ - $C_{10}$ , alkoxy en  $C_1$ - $C_{10}$ , phényle, phénoxy, alkoxyméthoxy en  $C_1$ - $C_{10}$  ou un groupement de formule (H) ou (F) ci-dessus,

20

les liaisons en pointillés indiquant que la présence d'une liaison est facultative.

$X$  représente - O -, - S -,  $\geq NH$ ,  $\geq N$  - alkyle en  $C_1$ - $C_4$  ou  $\geq N$ -phényle

25

Les significations suivantes sont notamment comprises dans la définition des groupes  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  et Cy :

$R_1, R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent en particulier le chlore, un radical méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy ou  $R_2$  et  $R_3$  forment avec les atomes de carbone situés respectivement en position 5 et 6 un cycle en  $C_6$

30

$R_4$  et  $R_5$ , identiques ou différents, représentent en particulier un groupement méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, nonyle, decyle, undécyle, dodécyle, benzyle, monofluoro-, monochloro-, monométhyl-, monométhoxy- ou mono-trifluorométhyl-benzyle, difluoro-, dichloro-, diméthyl-, diméthoxy- ou bis - trifluorométhyl-benzyle, 3-carboxypropyle ou 3-éthoxycarbonyl-propyle.

35

Cy représente en particulier un groupement dichlorophényle, fluoro-méthoxy-phényle chloro-méthoxy-phényle bromo-méthoxy-phényle iodo-

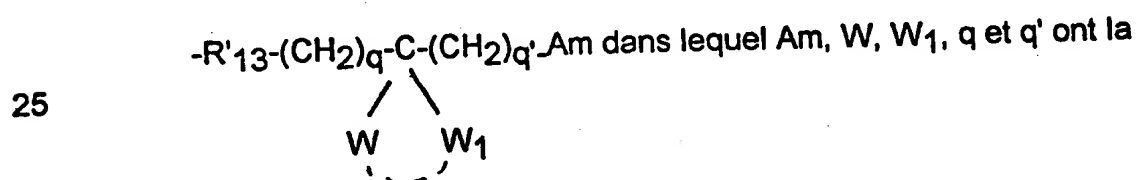
Cy représente en particulier un groupement dichlorophényle, fluoro-méthoxy-phényle, chloro-méthoxy-phényle, bromo-méthoxy-phényle, iodo-méthoxy-phényle, chloro-méthyl-phényle, (N-méthyl-N-phénylamino)-méthoxy-chloro-phényle, phénylsulfonyl-méthoxyphényle, chloro-méthyl-méthoxy-phényle, diméthoxyphényle, phénoxy-méthoxy-phényle, chloro-éthoxy-phényle, chloro-isopropoxy-phényle, chloro-méthoxyméthoxy-phényle, hydroxy-chloro-phényle, bromo-diméthylamino-phényle, méthoxy-pyridyle, chloro-méthoxy-pyridyle, chloro-méthyl-thiophényle; méthoxy-thiényl, chloro-méthoxy-thiényl; méthoxy-imidazolyle, R<sub>6</sub>-phényle, R<sub>6</sub>-méthoxy-phényle, R<sub>6</sub>-éthoxy-phényle, R<sub>6</sub>-isopropoxy-phényle, R<sub>6</sub>-méthoxy-pyridyle, R<sub>6</sub>-méthoxy-thiényl, R<sub>6</sub>-méthoxy-imidazolyle ou R<sub>6</sub>-méthoxy-pyrazolyle dans lesquels R<sub>6</sub> est autre qu'hydrogène.

X représente en particulier le groupement  $\text{N-méthyle}$ .

Une classe particulière de composés de l'invention peut être représentée par des composés de formule I dans laquelle X représente -O-.

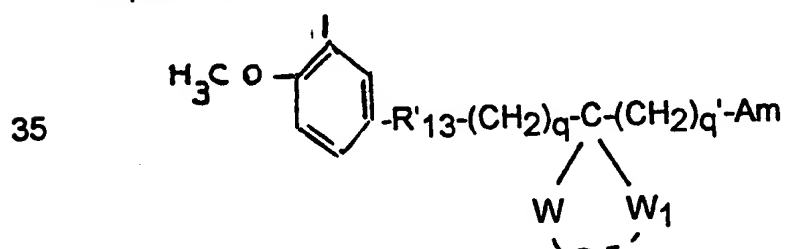
Comme composés particulièrement intéressants de formule I, on peut également citer ceux dans lesquels Cy représente un groupement phényle de formule (D).

En outre, les composés de formule I dans laquelle Cy représente un groupement phényle de formule (D) dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, qui sont différents, représentent l'hydrogène ou le groupement méthoxy et R<sub>6</sub> représente un groupement



même signification que précédemment et R'<sub>13</sub> représente un groupement phényle, thiényl, pyridyle, thiazolyle, thiadiazolyle, imidazolyle ou pyrazolyle, constituant des composés préférés selon l'invention.

Plus spécialement, les dérivés de méthylguanidine de formule I dans laquelle Cy représente un groupement de formule:



dans laquelle R<sup>13</sup>, q, q', W et W' ont la même signification que précédemment et Am représente un groupement amino cyclisé tel que défini précédemment, peuvent être considérés comme particulièrement préférés.

5 Le groupement pyrrolidino constitue quant à lui un groupement Am préféré tandis que le groupement thiazolyle représente un groupement R<sup>13</sup> préféré.

L'invention se rapporte également aux sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule I formés à partir d'un acide organique ou inorganique.

10 Comme exemples de sels organiques de ce genre, on peut citer les oxalate, maléate, fumarate, méthanesulfonate, benzoate, ascorbate, pamoate, succinate, hexamate, bisméthylènesalicylate, éthanedisulfonate, acétate, propionate, tartrate, salicylate, citrate, gluconate, lactate, malate, cinnamate, mandélate, citraconate, aspartate, palmitate, stéarate, itaconate, glycolate, p-aminobenzoate, glutamate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate et  
15 thiophylline acétate ainsi que les sels formés à partir d'un acide aminé tel que le sel de lysine ou d'histidine.

Comme exemple de sels inorganiques de ce genre, on peut citer les chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, phosphate, nitrate et carbonate.

20 Les composés de formule I peuvent exister sous la forme d'isomères optiques en raison du carbone asymétrique porteur du groupement Cy.

L'invention se rapporte à la fois à l'ensemble des énantiomères des composés de formule I, énantiomères considérés sous forme (+) ou (-) séparés ou sous forme de mélange par exemple sous forme de mélange  
25 racémique.

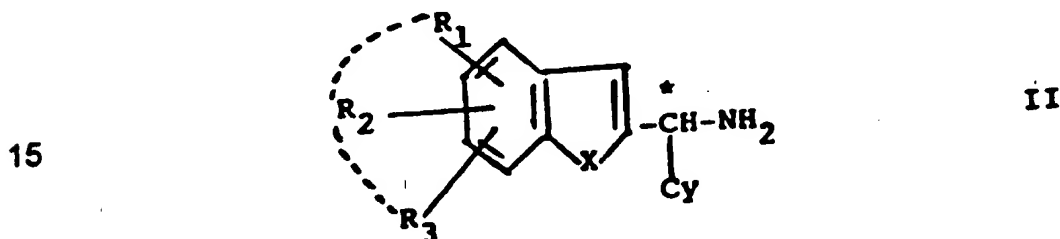
On a trouvé que les composés de l'invention possèdent de remarquables propriétés biochimiques notamment des propriétés inhibitrices de l'échange  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  ou  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  pouvant induire des propriétés pharmacologiques intéressantes telles que des propriétés inotropes.

30 Ces propriétés sont capables de rendre les composés en question très utiles dans le traitement de certains syndromes pathologiques du système cardiovasculaire tels que l'hypertension, l'arythmie, l'ischémie cardiaque, l'hypertrophie cardiaque et vasculaire ainsi que le traitement de l'oedème de l'hyperplasie rénale, de la myopathie génétique ou de certains processus  
35 tumoraux.

Selon la voie d'administration choisie, la posologie journalière se situera entre 0,01 mg et 10 mg/kg de principe actif journalièrement.

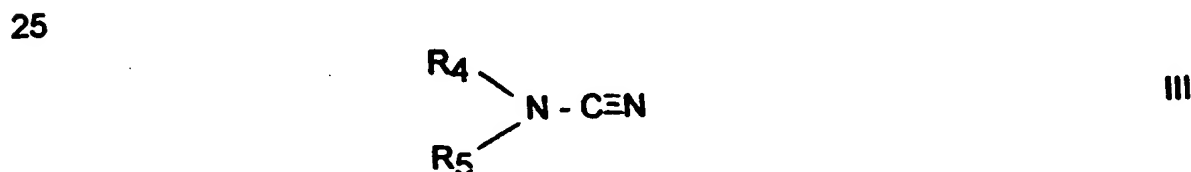
En conséquence, l'invention se rapporte également à des compositions pharmaceutiques ou vétérinaires contenant, comme principe actif, au moins un composé de formule I ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.

Les dérivés de méthylguanidine de formule I peuvent être préparés de diverses manières à partir d'un mélange d'énantiomères tel que le mélange racémique, ou à partir des énantiomères (+) ou (-) séparés, d'une amine de formule générale :



20 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et Cy ont la même signification que précédemment, par exemple selon l'une des méthodes décrites ci-dessous :

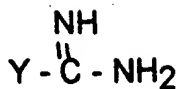
A) On fait réagir, dans un solvant approprié tel qu'un solvant aprotique et par chauffage de ce milieu, de préférence à la température de reflux, un sel d'amine de formule II avec un dérivé de cyanamide de formule générale :



30 dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  ont la même signification que précédemment, ce qui fournit, sous forme de mélange d'énantiomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés, les composés désirés de formule I dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  ont la valeur indiquée,

ou

35 B) On fait réagir, en présence d'un acide fort, une amine de formule II, avec un composé de formule générale :



IV

5 dans laquelle Y représente un groupement alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alkylthio en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ce qui fournit, sous forme de sel et sous forme de mélange d'énantiomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés, les composés désirés de formule I dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun l'hydrogène,

10 ou

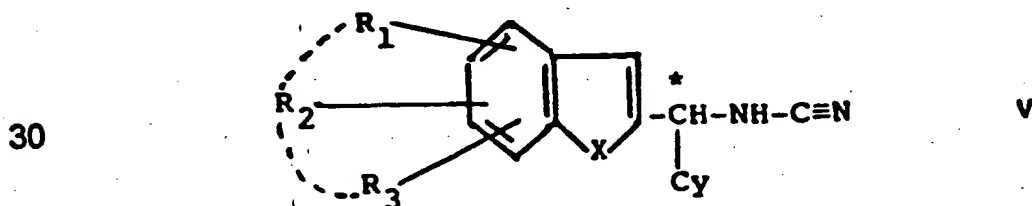
C) On fait réagir, à température ambiante et dans un solvant approprié tel qu'un solvant polaire, une amine de formule II avec l'acide aminoiminométhanesulfonique de formule :



20 ce qui fournit, sous forme de sel et sous forme de mélange d'énantiomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés, les composés désirés de formule I dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun l'hydrogène,

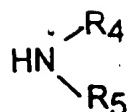
ou

25 D) On fait réagir, dans un solvant approprié tel qu'un éther par exemple l'éther diéthylique et à température ambiante, une amine de formule II avec le chlorure ou le bromure de cyanogène, ce qui fournit un dérivé cyanamido de formule générale :



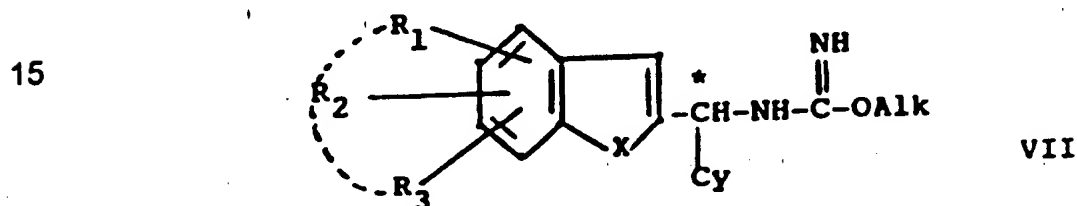
35 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, Cy et X ont la même signification que précédemment, dérivé cyanamido que l'on traite :

- soit avec un sel d'amine de formule générale :



VI

- 5 dans laquelle  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  ont la même signification que précédemment et ce, dans un solvant approprié tel qu'un solvant aprotique par exemple le benzène ou le toluène et à la température de reflux du milieu pour obtenir, sous forme de sel et sous forme de mélange d'énantiomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés, les composés désirés de formule I
- 10 dans laquelle  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  ont la valeur indiquée,
- soit avec un alcool en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  en milieu acide fort pour obtenir le sel correspondant d'un dérivé isouronium de formule générale :

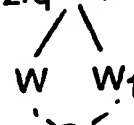


- 20 dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ , Cy et X ont la même signification que précédemment et Alk représente un radical alkyle en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , composé isouronium que l'on fait réagir avec une amine de formule VI pour obtenir, sous forme de sel et sous forme de mélange d'énantiomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés, les dérivés désirés de formule I dans
- 25 laquelle  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  représentent chacun l'hydrogène,

- E) On fait réagir, dans un solvant approprié tel qu'un éther et à la température de reflux du milieu, une amine de formule II, avec un sel de 1 H-pyrazole-1-carboxamidine ou de 3,5-diméthylpyrazole-1-carboxamidine, pour obtenir,
- 30 sous forme de sel et sous forme de mélange d'énantiomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés, les composés désirés de formule I dans laquelle  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  représentent chacun l'hydrogène.

De manière alternative, les dérivés de méthylguanidine de formule I, dans laquelle  $\text{R}_6$  représente un groupement  $-(\text{O})_n\text{S}-(\text{CH}_2)_q\text{-C}-(\text{CH}_2)_{q'}\text{-Am}$

35



dans lequel Am, q, q', W et  $\text{W}_1$  ont la même signification que précédemment et n représente 1 ou 2, peuvent être préparés en traitant au moyen d'un agent



d'oxydation approprié tel que le monoperoxyphthalate de magnésium ou l'acide 3-chloro-perbenzoïque, un dérivé de guanidine de formule I dans laquelle R<sub>6</sub> représente un groupement thio de formule -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C-(CH<sub>2</sub>)<sub>q'</sub>-Am

5



dans laquelle Am, q, q', W et W<sub>1</sub> ont la même signification que précédemment, ce qui, fournit sous forme de mélanges d'isomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés les composés désirés de formule I.

10

La réaction d'oxydation a lieu préférentiellement à une température de l'ordre de 40 à 80 °C par mise en oeuvre d'un sel du composé thio de départ par exemple le chlorhydrate, en milieu aqueux.

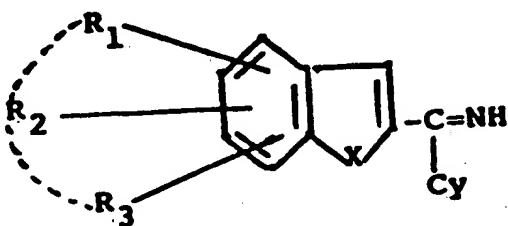
15

Lorsque le dérivé de guanidine de formule I est obtenu sous forme de sel, on peut, si, on le désire, traiter ce sel au moyen d'un agent basique tel qu'un hydroxyde de métal alcalin, pour régénérer la base libre et, si nécessaire, retransformer cette base libre en sel par traitement au moyen d'un acide organique ou inorganique pour former un sel différent par exemple un sel pharmaceutiquement acceptable.

20

Les dérivés aminés de formule II, sous forme de mélange d'énantiomères, tel que le mélange racémique, peuvent être obtenus en réduisant, au moyen d'un borohydrure de métal alcalin tel que le borohydrure de sodium et dans un solvant approprié tel que le méthanol, une imine de formule générale :

25



30

VIII

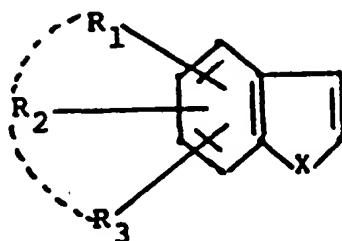
dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, Cy et X ont la même signification que précédemment pour obtenir le composé désiré de formule II sous forme de base libre que l'on peut, si on le désire, faire réagir avec un acide organique ou inorganique pour former un sel d'addition de ce composé.

35

Quant aux imines de formule VIII, on peut les préparer :

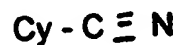
- soit par réaction dans un solvant approprié tel qu'un éther anhydre par exemple le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique et à une

température de l'ordre de  $-78^{\circ}\text{C}$ , entre un hétérocycle de formule générale :



IX

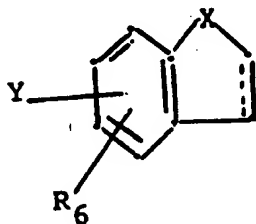
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $X$  ont la même signification que précédemment, et un agent de lithiation approprié lequel est soit un alkylolithium tel que le *n*-butyllithium ou le tertiobutyllithium soit un amidure de lithium tel que le diisopropylamidure de lithium ou le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium et éventuellement en présence d'un agent de stabilisation tel que la tétraméthyléthylènediamine ou une tris (dioxo-alkyl) amine telle que la tris (3,6-dioxa-heptyl) amine, pour obtenir un composé 2-lithio hétérocyclique que l'on traite au moyen d'un dérivé nitrile de formule générale :



X

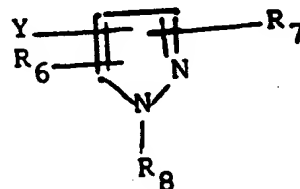
dans laquelle  $\text{Cy}$  a la même signification que précédemment, puis que l'on hydrolyse à la température ambiante,

- soit par réaction dans un solvant approprié, par exemple le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique et à une température allant de  $-78^{\circ}\text{C}$  à  $0^{\circ}\text{C}$ , entre un composé de formule générale :



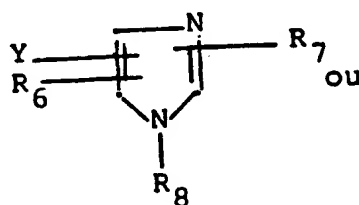
XIa

ou



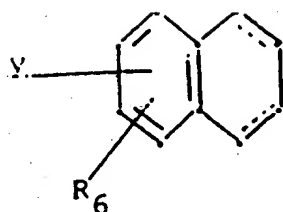
XIb

ou



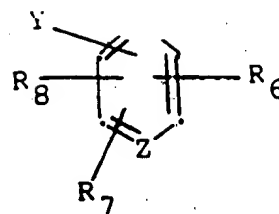
XIb'

5



XIc

ou



XIId

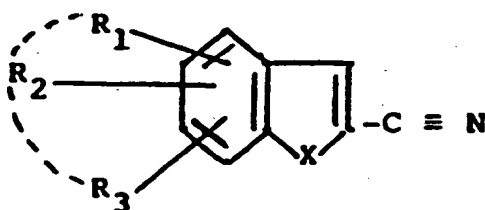


XIe

10

dans laquelle  $R_6$ ,  $R_7$ , ou  $R_8$  ont la même signification que précédemment et  $Y$  représente l'hydrogène, le brome ou l'iode, et un agent de lithiation approprié lequel est soit un alkylolithium tel que le *n*-butyllithium ou le tertibutyllithium soit un amidure de lithium tel que le diisopropylamidure de lithium ou le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridure de lithium et éventuellement en présence d'un agent de stabilisation tel que la tétraméthyléthylènediamine ou une tris (dioxahéptyl)amine telle que la tris (3,6-dioxa-heptyl)amine, pour obtenir un dérivé lithien que l'on traite au moyen d'un composé 2-cyano-hétérocyclique de formule générale :

20



XII

25

30

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $X$  ont la même signification que précédemment puis que l'on hydrolyse à une température allant de  $-40^\circ\text{C}$  à  $0^\circ\text{C}$  ce qui fournit les composés imines désirés de formule VIII.

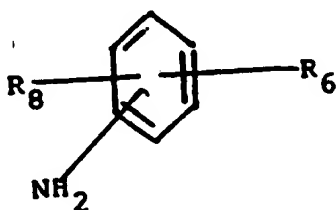
35

Lorsque dans les formules XI a-e,  $Y$  représente l'hydrogène, des mélanges sont généralement obtenus lors de la réaction de lithiation. Pour éviter de tels mélanges notamment lors de l'utilisation d'un composé de formule XI<sub>d</sub> dans laquelle  $Y$  représente l'hydrogène et  $Z$  représente  $=\text{C}-$ , on préférera que les substituants  $R_6$  ou  $R_8$  représentent un groupement orthodirecteur tel que par exemple le chlore, un groupement hydroxy, alkoxy en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , phénoxy, alkoxyméthoxy, alkylthio en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alkylsulfoxyde en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alkylsulfonyl

en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, mono-ou dialkylamino en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ou phénylthio, phénylsulfoxyde ou phénylsulfonyle.

Les dérivés aminés de formule II, sous forme d'énantiomères (+) ou (-) peuvent être obtenus en les séparant de leur mélange, par exemple de leur  
 5 mélange racémique, dans un solvant approprié tel qu'un éther par traitement au moyen d'un acide homochiral tel que par exemple au moyen d'acide (-) - di-O- pivaloyl-L-tartrique pour obtenir le sel correspondant de l'énantiomère (+) de l'amine de formule II puis réaction avec un agent basique tel qu'un hydroxyde de métal alcalin pour obtenir l'énantiomère (+) de l'amine de formule  
 10 II sous forme basique enfin, si on le désire, traitement avec un acide organique ou inorganique approprié pour former un sel d'addition de l'énantiomère (+) de l'amine de formule II ou au moyen d'acide (+) - di-O- pivaloyl - L - tartrique, suivant une méthode analogue à celle décrite ci-dessus, pour obtenir l'énantiomère (-) de l'amine de formule II sous forme de base ou de sel.

15 Les composés de formule XI a-e sont soit des composés connus, soit des composés pouvant être préparés par des méthodes connues. Par exemple, les composés de formule XI<sub>d</sub> dans laquelle R<sub>7</sub> représente un groupement N-alkyl-N-phénylamino et Z représente =C- peuvent être obtenus par réaction d'une aniline de formule générale :

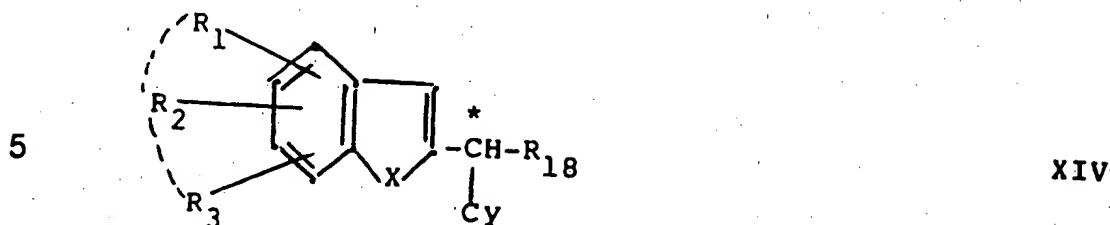


XIII

25

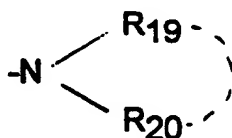
dans laquelle R<sub>6</sub> et R<sub>8</sub> ont la même signification que précédemment, ou un sel d'addition de cette aniline, avec le bromobenzène en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin et d'un catalyseur tel que l'iodure  
 30 cuivreux, puis traitement du composé N-phényle ainsi obtenu avec le tertibutylate de potassium en présence d'un catalyseur de transfert de phase tel qu'un éther couronne et enfin réaction du dérivé potassique obtenu, avec un iodure d'alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ce qui fournit le composé désiré.

35 Alternativement, des dérivés d'amine de formule II peuvent être obtenus au départ d'un composé de formule générale :



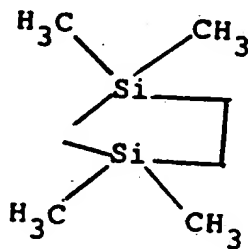
- 10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , et  $X$  ont la même signification que précédemment,  $Cy$  représente un groupement (A), (B), (B'), (C), (D) ou (E), dans lequel  $R_6$  représente le chlore, le brome ou l'iode,  $R_7$  et  $R_8$  ont la même signification que précédemment, et  $R_{18}$  représente un groupement amino de préférence, protégé tel qu'un groupement de formule :

15



- 20 dans laquelle  $R_{19}$  et  $R_{20}$ , sont identiques, représentent chacun un groupement triméthylsilyle ou  $R_{19}$  et  $R_{20}$ , lorsqu'ils sont pris ensemble représentent un groupement 1,2-bis-(diméthylsilyl)-éthylène de formule :

25



30

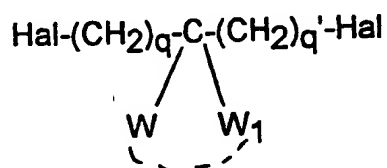
ou  $R_{18}$  représente un groupement imino libre ou substitué par un groupement alkyle en  $C_1$ - $C_4$  ou aryle en  $C_6$ - $C_{10}$ .

- 35 Différents procédés peuvent être utilisés pour la conversion des composés de formule XIV ci-dessus en composés de formule II :

- I. On fait réagir ce composé de formule XIV, à une température de l'ordre de  $-78^\circ\text{C}$  et dans un solvant anhydre approprié tel qu'un éther par exemple le

5 tétrahydrofuranne ou l'éther diéthylique, avec un agent de lithiation approprié tel que le lithium, un alkylolithium par exemple le n-butyllithium, le tertiobutyllithium ou un amidure de lithium par exemple le diisopropylamidure de lithium ou le 2, 2, 6, 6- tétraméthylpipéridure de lithium et éventuellement en présence d'un agent de stabilisation tel que la tétraméthyléthylènediamine ou une tris (dioxo-heptyl) amine telle que la (3, 6-dioxa-heptyl) amine, pour obtenir un dérivé lithien que l'on traite ensuite avec :

10 a) soit un dihalogénure de formule générale :



XV

15

ou  $\text{Hal}-\text{CH}_2-\text{R}_{17}-\text{CH}_2-\text{Hal}$

XVI

20

25

dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, W et W<sub>1</sub> ont la même signification que précédemment, R<sub>17</sub> représente un radical alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alkénylène en C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ou alkynylène en C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, et q et q' sont tels que leur somme représente un nombre de 2 à 9, la réaction ayant lieu à température ambiante en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin ou un hydroxyde de métal alcalin puis que l'on condense avec un azide de métal alcalin tel que par exemple l'azide de sodium à condition que le dihalogénure soit de formule XV ou avec une amine de formule générale :

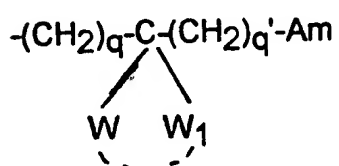
H-Am

XVII

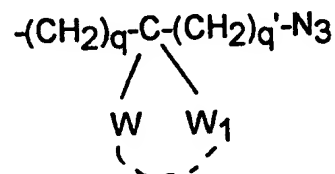
30

dans laquelle Am a la même signification que précédemment et enfin que l'on hydrolyse en milieu acide par exemple acide chlorhydrique, ce qui fournit les composés de formule II dans laquelle R<sub>6</sub> représente un groupement de formule

35

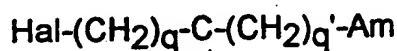


ou

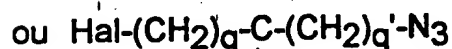


dans laquelle q et q' sont tels que leur somme représente un nombre de 2 à 9 ou R<sub>6</sub> représente un groupement -CH<sub>2</sub>-R<sub>17</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sub>3</sub> ou un groupement R<sub>15</sub> - Am dans lequel R<sub>15</sub> a la valeur indiquée à l'exception d'un groupement 1- ou 9-alkényle ou 1- ou 9-alkynyle

b) soit un halogénure de formule générale :



XVIII



XIX

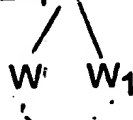
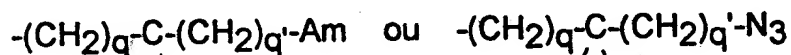


XX



XXII

dans laquelle Am, Hal, R<sub>9</sub>, W et W<sub>1</sub> ont la même signification que précédemment, q et q' sont tels que leur somme représente un nombre de 1 à 9 et R<sub>21</sub> représente un radical alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> ou alkynyle en C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>, la réaction ayant lieu en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin ou un hydroxyde de métal alcalin, puis que l'on hydrolyse en milieu acide par exemple l'acide chlorhydrique, ce qui fournit les composés de formule II dans laquelle R<sub>6</sub> représente un groupement



dans lequel q et q' sont tels que leur somme représente un nombre de 1 à 9 ou un radical - S - R<sub>9</sub> ou un radical - R<sub>15</sub> - Am dans lequel R<sub>15</sub> a la valeur indiquée précédemment à l'exception d'un groupement 1-alkényle ou 1-alkynyle.

c) soit un dérivé organo-cuivreux de formule générale :



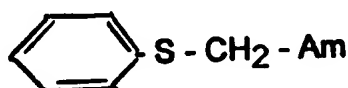
XXIII

5

dans laquelle Am a la même signification que précédemment, la réaction étant effectuée en présence d'oxygène à la température de reflux du milieu, puis que l'on hydrolyse en milieu acide par exemple l'acide chlorhydrique, ce qui fournit les composés désirés de formule II dans laquelle  $R_6$  représente un groupement Am.

10

d) soit un halogénure de magnésium ou de zinc puis, à température ambiante, avec un dérivé thio de formule générale :



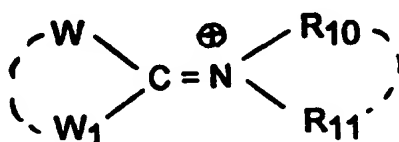
XXIV

15

dans laquelle Am a la même signification que précédemment et finalement que l'on hydrolyse en milieu acide par exemple l'acide chlorhydrique, ce qui fournit les composés désirés de formule II dans laquelle  $R_6$  représente un groupement  $-\text{CH}_2\text{-Am}$

20

e) soit un sel d'iminium de formule générale :

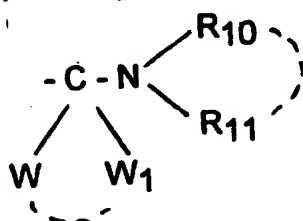

 $\text{An}^\ominus$ 

XXV

25

dans laquelle  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ , W, et  $W_1$  ont la même signification que précédemment et  $\text{An}^\ominus$  représente un anion d'un acide fort tel que l'anion chlorate, la réaction ayant lieu à la température ambiante, puis que l'on hydrolyse en milieu acide par exemple l'acide chlorhydrique, ce qui fournit les composés de formule II dans laquelle  $R_6$  représente un groupement

30



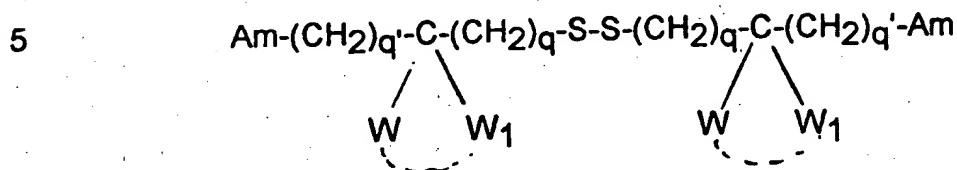
35

f) soit le triméthylsilylperoxyde à température ambiante puis que l'on hydrolyse en milieu acide par exemple l'acide chlorhydrique, ce qui



fournit les composés de formule II dans laquelle  $R_6$  représente un groupement hydroxyle

g) soit un disulfure de formule générale :



XXVI

ou  $R_9-\text{S}-\text{S}-R_9$

XXVII

10

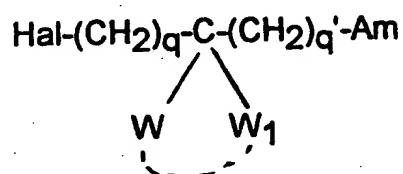
dans laquelle Am,  $R_9$ , W,  $W_1$ , q et  $q'$  ont la même signification que précédemment puis que l'on hydrolyse en milieu acide, par exemple l'acide chlorhydrique, ce qui fournit les composés de formule II dans laquelle  $R_6$  représente un groupement  $-\text{S}-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(\text{W})(\text{W}_1)-(\text{CH}_2)_{q'}-\text{Am}$

15

ou  $-\text{S}-R_9$

h) soit un halogénure de magnésium, puis avec un halogénure de préférence le bromure, de formule générale :

20



XXVIII

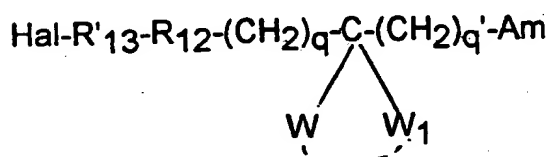
25

dans laquelle Am, Hal, W,  $W_1$ , q et  $q'$  ont la même signification que précédemment,

ou

30

un halogénure de magnésium ou de zinc, puis avec un halogénure, de préférence le bromure, de formule générale :



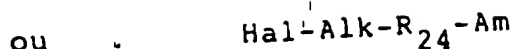
XXIX

35

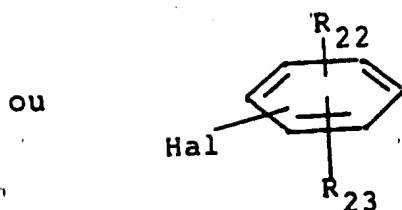
$\text{Hal}-R'_{13}-R_{14}-\text{Am}$

XXX

20



XXXI



XXXII

5

10

15

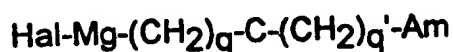
20

dans laquelle Am, Hal, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub>, q, q', W et W<sub>1</sub> ont la même signification que précédemment, Alk représente un groupement -C=C- ou -CH=CH-, R'<sub>13</sub> représente un groupement phényle, thiényle, pyridyle, thiazolyle, thiadiazolyle, imidazolyle ou pyrazolyle, R<sub>22</sub> et R<sub>23</sub>, lorsqu'ils sont identiques, représentent l'hydrogène, un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et lorsqu'ils sont différents, un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et R<sub>24</sub> représente un groupement alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alkénylène en C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ou alkynylène en C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, la réaction ayant lieu à la température ambiante et en présence d'un catalyseur au nickel ou au palladium par exemple le tétrakis (triphenylphosphine) palladium, et enfin que l'on hydrolyse en milieu acide, par exemple l'acide chlorhydrique ce qui fournit les composés de formule II dans laquelle R<sub>6</sub> représente un groupement -Gr-Am à l'exception d'un groupement aminoalkoxy ou R<sub>6</sub> représente un groupement phényle éventuellement substitué.

II. On fait réagir ce composé de formule XIV

25

a) soit avec un halogénure d'un composé organomagnésien de formule générale :



XXXIII

30

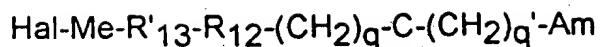


dans laquelle Am, Hal, W, W<sub>1</sub>, q et q' ont la même signification que précédemment la réaction ayant lieu à la température de reflux et dans un éther anhydre tel que le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique

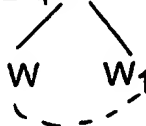
35

b) soit avec un halogénure d'un composé organo-magnésien ou organo-zincique de formule générale :

21



XXXIV



5

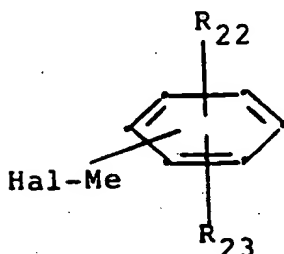


XXXV



XXXVI

10



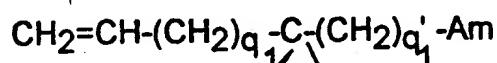
XXXVII

15

dans laquelle Am, Alk, Hal, R<sub>12</sub>, R'<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, W, W<sub>1</sub>, q et q' ont la même signification que précédemment et Me représente un atome de magnésium ou de zinc, la réaction ayant lieu à la température de reflux en présence d'un catalyseur au nickel ou au palladium par exemple le tétrakis (triphénylphosphine) palladium, puis on hydrolyse en milieu acide par exemple l'acide chlorhydrique, ce qui fournit les composés de formule II dans laquelle R<sub>6</sub> représente un groupement -Gr-Am à l'exception d'un groupement aminoalkoxy ou R<sub>6</sub> représente un groupement phényle éventuellement substitué

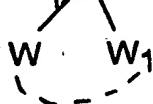
25

c) soit un dérivé 1-alkényle de formule générale :



XXXVIII

30

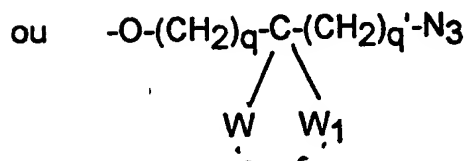
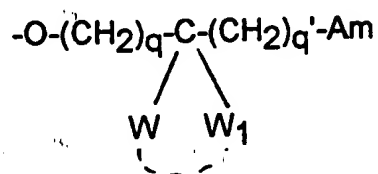


35

dans laquelle Am, W et W<sub>1</sub> ont la même signification que précédemment et q<sub>1</sub> et q'<sub>1</sub> sont tels que leur somme représente un nombre de 0 à 7, la réaction ayant lieu à la température de reflux, dans un accepteur d'acide tel que par exemple la triéthylamine et en présence d'un catalyseur au palladium ou au nickel tel que le tétrakis (triphénylphosphine) palladium, puis on hydrolyse en milieu acide par exemple l'acide chlorhydrique, ce qui fournit les composés

de formule II dans laquelle  $R_6$  représente un groupement aminoalkèn-1-yle.

Les composés de formule II dans laquelle  $R_6$  représente un groupement de formule

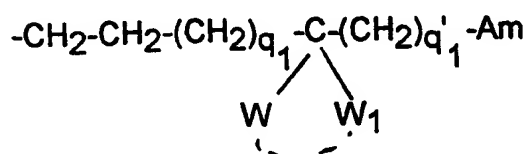


peuvent être obtenus également en faisant réagir un composé de formule II dans laquelle  $R_6$  représente un groupement hydroxy avec :

soit un dihalogénure de formule XV, la réaction ayant lieu à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du milieu et en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin ou un hydroxyde de métal alcalin puis avec un azide de métal alcalin par exemple l'azide de sodium ou une amine de formule XVII dans un solvant approprié tel que la méthyl éthyl cétone ou le butanol

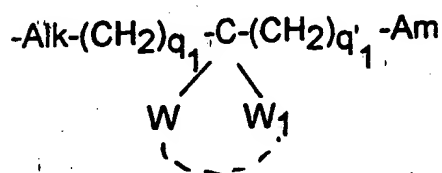
soit un halogénure de formule XVIII ou XIX, la réaction ayant lieu en présence d'un agent basique tel qu'un carbonate de métal alcalin ou un hydroxyde de métal alcalin, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux et dans un solvant approprié tel qu'un hydrocarbure aromatique par exemple le toluène ou une cétone telle que la méthyl éthyl cétone, ce qui fournit les composés désirés de formule II.

De même, les composés de formule II dans laquelle  $R_6$  représente un radical de formule :



dans laquelle Am, W et  $W_1$  ont la même signification que précédemment et  $q_1$  et  $q'_1$  sont tels que leur somme représente un

nombre de 0 à 7 peuvent être également préparés en hydrogénant en présence d'un catalyseur approprié par exemple le charbon palladié ou le noir de platine, un composé de formule II dans laquelle  $R_6$ , représente un groupement 1-alkényle ou 1-alkynyle de formule générale :

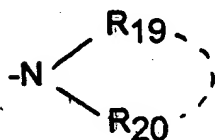


dans laquelle Alk, Am,  $q_1$ ,  $q'_1$ , W et  $W_1$  ont la même signification que précédemment, ce qui fournit les composés désirés de formule II.

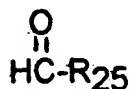
De même, les composés de formule II dans laquelle  $R_6$  représente un groupement (F) dans lequel n représente 1 ou 2, peuvent être obtenus également en oxydant, au moyen d'un agent approprié par exemple l'acide 3-chloro-perbenzoïque ou le monoperoxyphthalate de magnésium un composé de formule II dans laquelle  $R_6$  représente un groupement -S- $R_9$ , ce qui fournit les composés désirés.

Quant aux dérivés de formule XIV ceux-ci peuvent être préparés :

- a) dans un solvant approprié tel que le dichlorométhane et à température ambiante, en faisant réagir une amine de formule II avec le chlorure de triméthylsilyle ou le 1, 2-bis-(chlorodiméthylsilyl)-éthane en présence d'un composé accepteur d'acide telle qu'une amine tertiaire par exemple la triéthylamine, ce qui fournit les composés désirés dans lesquels  $R_{18}$  représente un groupement



- b) dans un solvant approprié tel que l'acétonitrile avec un aldéhyde de formule générale :

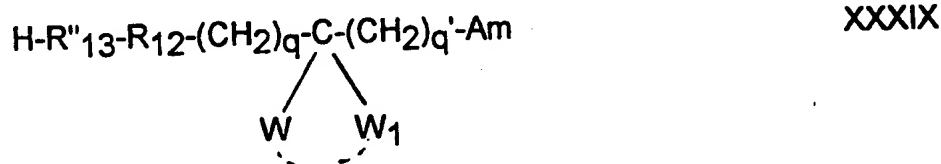


dans laquelle  $R_{25}$  représente l'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1$ - $C_4$  ou aryle en  $C_6$ - $C_{10}$ , ce qui fournit les composés désirés dans lesquels  $R_{18}$  représente un groupement imino libre ou substitué.

Les composés organométalliques de formules XXXIII à XXXVII peuvent être obtenus en faisant réagir, dans un solvant approprié tel qu'un éther anhydre par exemple le tétrahydrofurane ou l'éther diéthylique :

soit le magnésium avec un halogénure de formules XXVIII à XXXII

soit un composé de formule générale :



ou  $\text{H-R}_{13}\text{-R}_{14}\text{-Am}$

XXXX

ou  $\text{H-Alk-R}_{24}\text{-Am}$

XXXXI

dans laquelle Am, Alk,  $R_{12}$ ,  $R'_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{24}$ , W,  $W_1$ , q et  $q'$  ont la même signification que précédemment à une température de l'ordre de  $-78^\circ\text{C}$ , avec un agent de lithation approprié tel que le lithium, un alkyllithium par exemple le n-butyllithium ou le tertiobutyllithium ou un amidure de lithium par exemple le diisopropylamidure de lithium ou le 2, 2, 6, 6-tétraméthylpipéridure de lithium et éventuellement en présence d'un agent de stabilisation tel que la tétraméthylènediamine ou une tris-(dioxo-heptylamine) telle que la tris-(3,6-dioxa-heptyl) amine pour obtenir un dérivé lithien que l'on traite ensuite à une température comprise entre  $-78^\circ\text{C}$  et la température ambiante, avec un halogénure de magnésium ou de zinc, ce qui fournit les composés désirés.

Les composés de formules III, IV, VI, IX, X, XV, XIII, XV à XXXII et XXXVIII à XXXXI sont soit des produits connus ou pouvant être préparés par des méthodes largement décrites dans la littérature chimique.

Par exemple, des composés de formule XXV ont été décrits dans J. Org. Chem. 28 (11), pp 3021 - 3024 (1963) tandis que les disulfures

de formule XXVI peuvent être préparés à partir de sulfite de sodium et d'un halogénure de formule XXVIII.

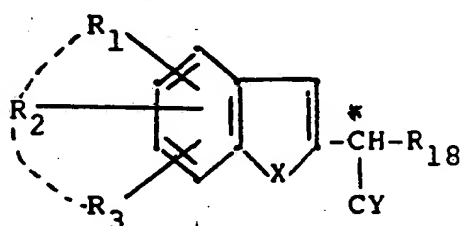
De même les composés nitriles de formule XII peuvent être obtenus à partir de R<sub>1</sub>-R<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>-salicyladéhyde et dichloroacétonitrile.

5

Par contre des composés de formule VI et XIV peuvent être considérés comme de nouveaux produits.

En conséquence, l'invention se rapporte également aux dérivés de méthylamine de formule générale :

10

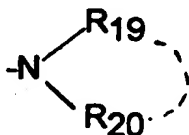


XXXXII

15

dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et Cy ont la même signification que précédemment et R<sub>18</sub> représente un groupement amino libre ou protégé à savoir un groupement de formule :

20



25

dans laquelle R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub>, qui sont identiques, représentent chacun un groupement triméthylsilyle ou R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub>, lorsqu'ils sont pris ensemble, représentent un groupement 1, 2-bis-(diméthylsilyl)-éthylène ou R<sub>18</sub> représente un groupement imino libre ou substitué par un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou aryle en C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> étant entendu que :

30

- a) lorsque R<sub>18</sub> représente un groupement amino libre et Cy représente un groupement (D) dans lequel Z représente =C-, au moins deux des groupes R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> sont différents de l'hydrogène
- b) lorsque R<sub>18</sub> est autre qu'un groupement amino libre, R<sub>6</sub> représente le chlore, le brome ou l'iode, ces dérivés de méthylamine étant sous forme de mélange d'énantiomères, tel que le mélange racémique ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés.

35

L'invention se rapporte également aux sels d'addition des composés de formule XXXXII tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, l'oxalate, le fumarate, le méthanesulfonate ou le p-toluènesulfonate.

Comme composés particulièrement intéressants de formule XXXXII, on peut citer ceux dans lesquels X représente -O-.

De même, les composés de formule XXXXII dans laquelle R<sub>6</sub> représente chlore, brome ou iode constituent des composés préférés.

Une classe particulière de composés de l'invention peut être représentée par les composés de formule XXXXII dans lesquels Cy représente un groupement phényle de formule (D).

De même, on peut citer comme composés préférés de formule XXXXII ceux dans lesquels R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub>, identiques, représentent le groupement triméthylsilyle ou, lorsqu'ils sont pris ensemble, le groupement 1,2-bis-(diméthylsilyl)-éthylène ou également ceux dans lesquels R<sub>18</sub> représente un groupement iminobenzaldéhyde.

Parmi les composés représentatifs de formule XXXXII dans laquelle Cy représente un groupement phényle de formule D, on peut citer ceux dans lesquels Cy représente un groupement méthoxy-chloro-phényle, méthoxy-bromo-phényle ou méthoxy-iodo-phényle et plus particulièrement les dérivés 2-méthoxy-5-chloro-phényle, 2-méthoxy-5-bromo-phényle ou 2-méthoxy-5-iodo-phényle, ces composés étant sous forme de mélange d'énantiomères tel que le mélange racémique, ou sous forme d'énantiomères (+) ou (-) séparés.

Comme composés préférés de formule XXXXII, on peut citer tout particulièrement les composés suivants :

25

1-(2-Méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

1-(2-Méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

1-(2-Méthoxy-5-iodo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

1-(2-Méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-bis (triméthylsilyl)-méthylamine

1-(2-Méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-bis (triméthylsilyl)-méthylamine

1-(2-Méthoxy-5-iodo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-bis (triméthylsilyl)-méthylamine

1-(2-Méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2 bis (diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine

1-(2-Méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis (diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine



1-(2-Méthoxy-5-iodo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis (diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine

5 sous forme de mélange d'énantiomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés, ainsi que leurs sels d'addition.

Les composés de formule I obtenus sous forme de base libre peuvent ensuite être transformés en sels pharmaceutiquement acceptables par réaction avec un acide organique ou inorganique approprié par exemple l'acide oxalique, maléique, fumarique, méthanesulfonique, benzoïque, ascorbique, 10 pamoïque, succinique, hexamique, bisméthylènesalicylique, éthanesulfonique, acétique, propionique, tartrique, salicylique, malique, aspartique, palmitique, stéarique, itaconique, glycolique, p-aminobenzoïque, glutamique, benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, théophylline acétique, avec la lysine ou l'histidine ou avec l'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, 15 phosphorique nitrique ou carbonique.

La membrane plasmatique de la plupart des cellules eucaryotes telles que cellules des muscles lisses, squelettiques et cardiaques, cellules neuronales, cellules sanguines, cellules épithéliales, possèdent un antiporteur 20 qui assure l'échange entre les ions sodium et l'hydrogène. Dans les conditions physiologiques, ce système catalyse l'entrée de  $\text{Na}^+$  en échange d'équivalents protoniques ( $\text{H}^+$ ) intracellulaires générés par le métabolisme.

Parmi les divers systèmes de transport connus, l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  est unique en ce sens qu'il paraît être impliqué dans de nombreuses fonctions cellulaires telles que la régulation du pH intracellulaire, le contrôle du volume 25 cellulaire, l'initiation et le développement de la réponse mitogène. Il participe directement à la régulation du taux de sodium intracellulaire et indirectement parfois à celle du taux de calcium et par conséquent à certains phénomènes associés aux mouvements de ces ions.

L'échangeur est activé par divers agonistes incluant des agents 30 vasoactifs tels que l'angiotensine ou la vasopressine, et des facteurs de croissance. Par contre, il est inhibé modestement par divers agents chimiques tels que la cimétidine, la clonidine, le lopéramide ou la quinidine, et de manière plus significative par l'amiloride et ses dérivés.

On connaît déjà des dérivés hétérocycliques de méthylguanidine tels 35 que des dérivés benzofuryles, benzothiényles ou indolyles lesquels ont été décrits notamment dans Jaoxue Tongbao, 1982, 17 (3), 173 (Chem. Abstr. 97, 127 426 b) ou dans le brevet US N° 3.855.242. Ces composés sont toutefois

caractérisés par l'absence de substituant situé en position  $\alpha$  du groupement guanidine hormis le groupement hétérocyclique.

Des tests bio-chimiques, pratiqués dans le cadre de la présente invention, avec des dérivés de méthylguanidine de ce type ont révélé, aux  
5 doses testées, une absence d'activité inhibitrice vis-à-vis de l'échange  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$ .

Or, on a trouvé de manière surprenante, selon l'invention, qu'il est possible d'obtenir des dérivés hétérocycliques de méthylguanidine présentant des propriétés inhibitrices intéressantes et significatives vis-à-vis de l'échange  
10  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$  et / ou  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{++}$  après fixation, en position  $\alpha$  de la guanidine, d'un groupement aryle substitué de manière appropriée.

A titre d'exemple, les composés suivants ont montré des potentialités inhibitrices très valables et constituent, à ce titre, des composés préférés selon l'invention :

15 1-(4-Méthoxy-4'-N-pyrrolidinométhyl-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-  
méthylguanidine

1-{2-Méthoxy-5-[5-(N-pyrrolidinométhyl)-thièn-2-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-  
méthylguanidine

20 1-{2-Méthoxy-5-[2-(N-pyrrolidinométhyl)-thiazol-5-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-  
méthylguanidine

1-{2-Méthoxy-5-[1-(N-pyrrolidinométhyl)-pyrazol-3-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-  
méthylguanidine

sous forme de mélanges racémiques ou d'énantiomères (+) ou (-), ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

25 Les résultats de tests biochimiques effectués en vue de déterminer les propriétés des composés de l'invention sur l'échange  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$  ou  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{++}$  sont répertoriés ci-dessous.

### 1. Effet sur l'échange $\text{Na}^+ / \text{H}^+$

30

L'effet des composés de l'invention sur l'échange  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$  a été mis en évidence dans des cellules embryonnaires de coeur de poulet.

Les cellules ont été préparées selon la méthode décrite dans J. Biol. Chem., 252, 6112-6117 (1977) et ont été utilisées au bout de 48 heures lorsqu'elles battent de façon synchrone. Ces cellules présentent la  
35 particularité d'adhérer au support plastique.

On a ensuite mesuré les flux sodiques induits par un gradient de pH dans les cellules cardiaques selon la technique décrite dans Eur. J. Biochem., 160, 211-219 (1986).

Les cellules ont été lavées avec un milieu tampon (140 mM N-méthyl-D-glucamine, 5mM KCl, 1,8 mM  $\text{CaCl}_2$ , 0,8 mM  $\text{MgSO}_4$ , 25 mM Hepes-tris pH 7,4) puis acidifiées à l'aide du même milieu tampon contenant  $10^{-5}\text{M}$  nigéricine pendant 10 à 15 minutes à  $37^\circ\text{C}$ .

Après élimination de ce milieu, on a incubé ces cellules à  $37^\circ\text{C}$  en présence de 3mM Na Cl (+  $^{22}\text{Na}$ ), 25 mM Hepes-tris pH 7,4, 5 mM KCl, 140 mM N-méthyl-D-glucamine. A intervalles de temps réguliers, on a lavé 4 fois les cellules avec 140 mM N-méthyl-D-glucamine, 20 mM tris-HCl pH 7,4.

On a décollé ensuite les cellules avec 2 fois 1ml d'hydroxyde de sodium 0,1 N et on a compté dans un compteur gamma la radioactivité fixée.

b) Etude de l'effet des composés de l'invention sur l'échange  $\text{Na}^+/\text{H}^+$

On a réalisé l'étude de l'effet des composés de l'invention en préincubant le composé à tester pendant 10 à 15 minutes pendant l'étape d'acidification de la cellule. On a mesuré ensuite l'entrée des ions  $^{22}\text{Na}^+$  dans la cellule au temps 6 minutes en ajoutant le composé à tester au milieu d'incubation.

On a réalisé parallèlement un témoin 100 % dans les mêmes conditions en remplaçant le composé à étudier par du milieu tampon.

On a exprimé les résultats obtenus en  $\text{CI}_{50}$  représentant la concentration permettant d'inhiber de 50 % le flux d'entrée de  $\text{Na}^+$  dans la cellule.

Les composés de l'invention, qui ont été étudiés de préférence sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable tel que le p-toluènesulfonate, le méthanesulfonate ou l'hémifumarate, ont révélé des  $\text{CI}_{50}$  situées entre  $10^{-5}$  et  $10^{-9}\text{M}$ .

Un test semblable pratiqué avec la 1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine a révélé une absence d'activité à la concentration de  $10^{-5}\text{M}$ .

## II. Effet sur l'échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$

### a) Mesure des flux calciques induits par un gradient de sodium

5 Les flux calciques induits par un gradient de sodium sont mesurés dans les vésicules sarcolemmales selon la technique décrite dans Circulation Research, 50, 287-293 (1982).

10 On a d'abord préparé des membranes sarcolémmales de ventricules de coeur de chien selon la méthode décrite dans J. Biol. Chem., 254, 530-539 (1979) puis on a mis à équilibrer 10 à 20  $\mu\text{g}$  de vésicule pendant une heure à 4°C dans 20  $\mu\text{l}$  de milieu contenant 150 mM NaCl, 5 mM Hepes pH 7,4 (en concentration finale).

15 On additionne ensuite ces vésicules à 2ml de milieu contenant 150 mM NaCl (mini) ou KCl (maxi), 5 mM Hepes pH 7,4, 25  $\mu\text{M}$   $\text{CaCl}_2$  (+ 45  $\text{Ca Cl}_2$ ) à 37°C.

20 A intervalles de temps réguliers, on ajoute 2 ml de tampon arrêt (140 mM KCl, 25 mM  $\text{LaCl}_3$ , 5 mM Hepes pH 7,4) et on filtre le milieu réactionnel. Après 3 lavages successifs avec 5 ml de tampon froid (5 mM Hepes pH 7,4, 140 mM KCl, 1 mM  $\text{LaCl}_3$ ) on compte dans 5 ml de liquide scintillant la réactivité fixée sur les filtres.

### b) Etude de l'effet des composés de l'invention sur l'échange $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$

25 L'effet des composés de l'invention sur l'échange  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  a été mis en évidence après avoir chargé les vésicules sarcolemmales en ions  $\text{Na}^+$ .

On a additionné les composés de l'invention au milieu réactionnel et on a mesuré au temps 2 min. l'entrée des ions  $\text{Ca}^{++}$  induite par le gradient de concentration en ions  $\text{Na}^+$ .

30 On a réalisé également deux témoins l'un 100%, l'autre 0% dans les mêmes conditions.

On a exprimé les résultats obtenus en  $\text{CI}_{50}$  représentant la concentration permettant d'inhiber de 50 % le flux d'entrée de  $\text{Ca}^{++}$  dans la cellule.

35 Les composés de l'invention qui ont été étudiés de préférence sous forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable tel que le méthanesulfonate, le p-toluènesulfonate ou l'hémifumarate ont révélé des  $\text{CI}_{50}$  situées entre 1 et 30  $\mu\text{M}$ .

### III. Toxicité

5 La toxicité des composés de l'invention s'est révélée compatible avec leur utilisation en thérapeutique.

Les compositions thérapeutiques selon l'invention peuvent être présentées sous toute forme convenant à l'administration en thérapie humaine ou vétérinaire.

10 Pour ce qui concerne l'unité d'administration, celle-ci peut prendre la forme, par exemple, d'un comprimé, d'une dragée, d'une capsule, d'une gélule, d'une poudre, d'une suspension ou d'un sirop pour l'administration orale, d'un suppositoire pour l'administration rectale ou d'une solution ou suspension pour l'administration parentérale.

15 Les compositions thérapeutiques de l'invention pourront comprendre, par unité d'administration, par exemple de 0,01 à 5 mg en poids d'ingrédient actif pour l'administration orale, de 0,01 à 2 mg d'ingrédient actif pour l'administration rectale et de 0,01 à 1,5 mg d'ingrédient actif pour l'administration parentérale.

20 Suivant la voie d'administration choisie, les compositions thérapeutiques ou vétérinaires de l'invention seront préparées en associant au moins un des composés de formule I ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé avec un excipient approprié, ce dernier pouvant être constitué par exemple d'au moins un ingrédient sélectionné parmi les substances suivantes : lactose, amidons, talc, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone, acide alginique, silice colloïdale, eau distillée, alcool benzylique ou agents édulcorants.

25 Les Exemples, non limitatifs suivants, illustrent la préparation des composés et compositions de l'invention.

30 Ces exemples font mention de spectres de résonance magnétique nucléaire (R.M.N.) dans lesquels les abréviations "s", "d", "m", "d de d", "sp", "t" et "ds" ont respectivement les significations de "singulet", "doublet", "multiplet", "doublet de doublet", "septuplet", "triplet" et "double singlet".

35

## EXEMPLE 1

Préparation du chlorhydrate de 1-(3,5-dichloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

- 5 A une solution de 3,54 g (0,03 mole) de benzofuranne dans 30 ml de tétrahydrofuranne anhydre refroidie à -78°C sous argon, on ajoute 13,2 ml (0,033 mole) de n-butyllithium (2,5 molaire dans l'hexane).
- On agite le milieu durant une heure à -78°C, puis on ajoute une solution de 5,2 g (0,03 mole) de 3,5-dichloro-benzonitrile dans 10 ml de tétrahydrofuranne anhydre.
- 10 On agite durant une heure supplémentaire à -78°C puis on laisse remonter la température à +20°C.
- On hydrolyse alors par ajout de 10 ml d'eau et on extrait avec de l'éther diéthylique.
- 15 On lave à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et concentre ce qui fournit une benzofuryl-méthylimine.
- A une suspension de cette imine dans 60 ml de méthanol, refroidie à 0°C, on ajoute, par portions, 1,14 g (0,03 mole) de borohydrure de sodium.
- On laisse revenir durant une heure à température ambiante puis on chasse le
- 20 méthanol à l'évaporateur rotatif.
- On coule le mélange dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium et concentre.
- On purifie alors le résidu par chromatographie liquide préparative sur gel de silice en éluant avec un mélange 65/35 hexane / acétate d'éthyle.
- 25 On recueille ainsi 3,35 g de 1-(3,5-dichloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (rendement : 38 %).
- On traite alors par l'éther chlorhydrique une solution de cette amine dans l'éther diéthylique puis on filtre le chlorhydrate formé.
- De cette manière, on obtient le chlorhydrate de 1-(3,5-dichloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine
- 30 P.F. : 214°C (isopropanol / acétone).
- En utilisant le même procédé que celui décrit précédemment, on a préparé les composés suivants :
- Chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(7-chloro-2-benzofuryl)-méthylamine
- 35 (Exemple 2)

- Rendement : 42 %  
P.F. : 206°C (acétate d'éthyle)  
Chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(7-méthyl-2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 3)
- 5 Rendement : 42 %  
P.F. : 205°C (acétate d'éthyle / isopropanol)  
Chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(5,7-dichloro-6-méthyl-2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 4)  
Rendement : 25 %
- 10 P.F. : 210°C (isopropanol)  
Chlorhydrate de 1-(3-chloro-4-méthyl-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 5)  
Rendement : 48,5 %  
P.F. : 195°C (isopropanol)
- 15 Chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(7-phényl-2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 6)  
Rendement : 60 %  
P.F. : 218°C (acétate d'éthyle / acétone)  
Chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(5-isopropyl-6-méthyl-7-chloro-2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 7)  
Rendement : 61 %  
P.F. : 178°C  
Bromhydrate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(5-isopropyl-6-méthyl-2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 8)
- 25 Rendement : 80 %  
P.F. : 206°C (acétate d'éthyle)  
Chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(5-phényl-2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 9)  
Rendement : 73 %
- 30 P.F. : 145°C (éthanol)  
Bromhydrate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(5-benzyl-2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 10)  
Rendement : 62 %  
P.F. : 214°C (acétone)
- 35 Chlorhydrate de 1-(1-naphtyl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 11)  
Rendement : 48 %

P.F. : 256°C (éthanol / isopropanol)

Chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

(Exemple 12)

Rendement : 60 %

5 P.F. : 200°C (acétate d'éthyle)

Chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(6-méthyl-2-benzofuryl)-méthylamine

(Exemple 13)

Rendement : 58 %

P.F. : 260°C (acétone)

10 Chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(4-chloro-2-benzofuryl)-méthylamine

(Exemple 14)

Rendement : 48 %

Spectre R.M.N/ (DMSO<sub>d6</sub>, 200 MHz) :

15	3,87 ppm (3 H,s)
	6,00 ppm (1 H,s)
	7,10 ppm (1 H,s)
	7,19 ppm (1 H,d)
	7,32 à 7,45 ppm (2 H,m)
20	7,52 ppm (1 H, d de d)
	7,73 ppm (1 H,d)
	9,40 ppm (3 H,s)

Chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(5,6,7,8-tétrahydro-naphto [2,3-b]-

25 furan-2-yl)-méthylamine (Exemple 15)

Rendement : 62 %

P.F. : 202°C (acétone)

Chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-phénylsulfonyl-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

(Exemple 16)

30 Rendement : 28 %

Spectre R.M.N. (DM SO<sub>d6</sub>, 200 MHz)

35	3,15 ppm (3 H,s)
	6,05 ppm (1 H,s)
	6,15 ppm (1 H,s)
	7,21 à 7,42 ppm (3 H,m)



7,98 ppm (2 H,d)  
8,05 ppm (1 H, d de d)  
8,28 ppm (1 H,d)  
9,25 ppm (3 H,s)

5

Chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(1-méthyl-indolyl)-méthylamine  
(Exemple 17)  
P.F. : 230°C (éthanol)

10

### EXEMPLE 18

---

Préparation de la 1-[2-méthoxy-4-(N-méthyl-N-phényl) amino-5-chloro-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

15

#### a) N-Phényl-2-chloro-5-méthoxy-aniline

20

A une suspension de 11,64 g (0,06 mole) de chlorhydrate de 2-chloro-5-méthoxy-aniline dans 80 ml de bromobenzène, on ajoute 17,94 g (0,130 mole) de carbonate de potassium et 1,5 g (0,008 mole) d'iodure cuivreux.

On chauffe le mélange à reflux durant 50 heures puis on coule dans l'eau.

25

On extrait avec de l'éther diéthylique, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre. On purifie alors par chromatographie préparative sur gel de silice en éluant avec un mélange 70/30 hexane / chloroforme.

De cette manière, on obtient 2,2 g de N-phényl-2-chloro-5-méthoxy-aniline

Rendement : 16 %

#### 30 b) N-Méthyl-N-phényl-2-chloro-5-méthoxy-aniline

35

A une solution de 1,37 g (0,0058 mole) de N-phényl-2-chloro-5-méthoxy-aniline et de 0,132 g (0,0005 mole) de 18-crown-6 dans 10 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute, à 0°C sous argon, 0,73 g (0,0064 mole) de tertibutylate de potassium et on agite durant 10 minutes à 0°C.

On additionne ensuite 1,42 g (0,01 mole) d'iodure de méthyle et on laisse revenir à température ambiante pendant 5 heures.

On coule le milieu dans de l'eau, on extrait à l'éther diéthylique, on sèche sur sulfate de magnésium et on concentre.

5 De cette manière, on obtient 1,44 g de N-méthyl-N-phényl-2-chloro-5-méthoxy-aniline.  
Rendement : 99 %

10 c) 1-[2-Méthoxy-4-(N-méthyl-N-phényl)amino-5-chloro-phényl-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

15 A une solution de 1,27 g (0,0051 mole) de N-méthyl-N-phényl-2-chloro-5-méthoxy-aniline, refroidie à -72°C sous argon, on ajoute, goutte à goutte, 3,2 ml (0,0054 mole) de tertibutyllithium (1,7 molaire) dans l'hexane. On agite durant 2 heures à -78°C puis on ajoute 0,72 g (0,0054 mole) de 2-cyanobenzofuranne en solution dans 5 ml de tétrahydrofuranne anhydre.

On maintient le milieu réactionnel à -78°C pendant une heure, on laisse remonter la température jusqu'à -40°C et on hydrolyse au moyen de 0,18 ml d'eau (10 mmoles).

20 On laisse revenir le milieu réactionnel à 0°C, on ajoute 15 ml de méthanol puis 0,57 g (0,015 mole) de borohydrure de sodium et 0,1 g (0,0005 mole) de chlorure de cobalt.

On agite durant une heure à 0°C puis à température ambiante durant 18 heures.

25 On coule alors dans de l'eau, on extrait à l'éther diéthylique, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre.

On purifie ensuite par chromatographie liquide préparative sur gel de silice en éluant avec un mélange 99,5 / 0,5 1,2-dichloroéthane / méthanol.

30 De cete manière, on recueille 0,17 g de 1-[2-méthoxy-4-(N-méthyl-N-phényl) amino-5-chloro]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine.  
Rendement : 17 %.

Spectre R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

35 3,12 ppm (3 H,s)  
3,78 ppm (3 H,s)  
5,60 ppm (1 H,s)

6,90 ppm (1 H,s)  
6,62 ppm (2 H, d de d)  
6,71 à 6,81 ppm (2 H,m)  
7,12 à 7,30 ppm (4 H,m)  
7,32 ppm (1 H,s)  
7,45 ppm (1 H,m)  
7,52 ppm (1 H, d de d)  
1,50 à 2,10 ppm (2 H,s)

5

10

**EXEMPLE 19**

Préparation du chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

15

A une suspension de 5,4 g (0,02 mole) de 2,4-dibromoanisole dans 20 ml d'éther diéthylique anhydre, refroidie à -78°C sous argon, on ajoute 8 ml (0,02 mole) de n-butyllithium (2,5 molaire dans l'hexane).

20

On laisse remonter la température jusqu'à 0°C et on agite à cette température durant 30 minutes. On refroidit le milieu à -78°C, puis on ajoute 2,88 g (0,02 mole) de 2-cyanobenzofuranne en solution dans 20 ml d'éther diéthylique. On laisse alors la température remonter jusqu'à 0°C puis on hydrolyse au moyen de 10 ml d'eau.

25

On extrait 3 fois avec de l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium et concentre.

On dissout dans 40 ml de méthanol l'huile brune ainsi obtenue, on refroidit à l'aide d'un bain de glace puis on ajoute, en une heure et par portions, 0,84 g (0,022 mole) de borohydrure de sodium.

30

On agite durant 18 heures puis on chasse le méthanol à l'aide d'un évaporateur rotatif.

On coule le milieu dans de l'eau, extrait avec de l'éther diéthylique, sèche sur sulfate de sodium et concentre.

On purifie alors par chromatographie préparative sur gel de silice en éluant avec un mélange 7/3 hexane / acétate d'éthyle, ce qui fournit 4 g d'amine souhaitée (rendement 60 %).

35

On forme alors le chlorhydrate par traitement d'une solution étherée de l'amine ainsi obtenu, au moyen d'éther chlorhydrique.

De cette manière, on obtient le chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-bromophényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine.

5 P.F. : 201°C (acétone)

En utilisant le même procédé que précédemment, on a préparé les composés suivants :

Chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-fluoro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine  
(Exemple 20)

10 Rendement : 83 %

P.F. : 210°C (isopropanol)

Dichlorhydrate de 1-(4-méthoxy-3-pyridyl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 21)

Rendement : 9 %

15 Spectre RMN (DMSO<sub>d6</sub>, 200 MHz) :

4,12 ppm (3 H,s)

6,17 ppm (1 H,s)

7,10 ppm (1 H,s)

20 7,25 à 7,45 ppm (2 H,m)

7,61 ppm (1 H, d de d)

7,65 à 7,75 ppm (2 H,m)

8,91 ppm (1 H, d de d)

8,89 ppm (1 H,s)

25 9,65 ppm (3 H,s)

p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-3-pyridyl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 22)

Rendement : 42 %

30 P.F. : 210°C (éthanol)

Oxalate de 1-(2-méthylthio-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 23)

Rendement : 85 %

P.F. : 187°C (éthanol / méthanol)

35 Chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-4-méthyl-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 24)

Rendement : 31 %

P.F. : 197°C (isopropanol)

1-(2-Hydroxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 25)

Rendement : 32 %

5 Spectre R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

10 5,45 ppm (1 H,s)  
6,48 ppm (1 H,s)  
6,83 ppm (1 H,d)  
6,89 ppm (1 H,d)  
7,12 à 7,33 ppm (3 H,m)  
7,42 à 7,55 ppm (2 H,m)

15 Chlorhydrate de 1-(2-éthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine  
(Exemple 26)

Rendement : 47 %

P.F. : 214°C (isopropanol)

1-(2-Isopropoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 27)

Rendement : 31 %

20 Spectre R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

25 1,28 ppm (6 H,d)  
1,99 ppm (2 H,s)  
4,52 ppm (1 H,sp)  
5,50 ppm (1 H,s)  
6,50 ppm (1 H,s)  
6,81 ppm (1 H,d)  
7,12 à 7,30 ppm (4 H,m)  
7,41 ppm (1 H,m)  
7,50 ppm (1 H,m)

30 Chlorhydrate de 1-(5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 28)

Rendement : 80 %

Spectre R.M.N. (200 MHz)

35 3,31 ppm (3 H,s)  
5,30 ppm (2 H,s)

- 5  
6,00 ppm (1 H,s)  
7,01 ppm (1 H,s)  
7,20 à 7,40 ppm (3 H,m)  
7,50 ppm (1 H, d de d)  
7,59 ppm (1 H, d)  
7,69 ppm (1 H, d de d)  
7,80 ppm (1 H,d)  
9,40 ppm (3 H,s)
- 10 1-(3-Diméthylamino-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 29)  
Rendement : 39 %  
Spectre R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)
- 15  
1,90 ppm (2 H,s)  
2,93 ppm (6 H,s)  
5,20 ppm (1 H,s)  
6,53 ppm (1 H,s)  
6,71 ppm (1 H,t)  
6,74 ppm (1 H,t)
- 20  
6,88 ppm (1 H,t)  
7,12 à 7,28 ppm (2 H,m)  
7,41 ppm (1 H,m)  
7,50 ppm (1 H, d de d)
- 25 1-(2-Chloro-5-méthoxy-3-thiényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 30)  
Rendement : 57 %  
Spectre R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)
- 30  
2,10 ppm (2 H,s)  
3,90 ppm (3 H,s)  
5,35 ppm (1 H,s)  
6,52 ppm (1 H,s)  
6,60 ppm (1 H,s)  
7,12 à 7,30 ppm (2 H,m)
- 35  
7,42 ppm (1 H,d)  
7,50 ppm (1 H, d de d)

1-(2-Méthoxy-5-phénoxy-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 31)

Rendement : 23 %

Spectre R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

5

3,80 ppm (3 H,s)

5,57 ppm (1 H,s)

6,48 ppm (1 H,s)

6,80 à 7,08 ppm (6 H,m)

10

7,10 à 7,32 ppm (4 H,m)

7,40 ppm (1 H,d)

7,48 ppm (1 H,d)

2,00 ppm (2 H,s)

15

1-(2,5-Diméthoxy-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 32)

Rendement : 47 %

Spectre R.M.N. (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

20

3,70 / 3,80 ppm (6H, ds)

5,60 ppm (1 H,s)

6,72 à 6,90 ppm (3 H,m)

7,11 à 7,26 ppm (2 H,m)

7,42 ppm (1 H,m)

7,49 ppm (1 H,m)

25

2,0 ppm (2 H,s)

Chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-méthyl-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine  
(Exemple 33)

Rendement : 52 %

30

P.F. : 203°C (eau)

#### EXEMPLE 34

---

35 Préparation du chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-méthyl-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

a) 1-(2-Méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine

5 A une solution, sous argon, de 2,25 g (0,0067 mole) de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine et de 2,05 ml (0,0147 mole) de triéthylamine dans 20 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute rapidement une solution de 1,5 g (0,0067 mole) de 1,2-bis (chlorodiméthylsilyl)-éthane à 96 % dans 7 ml de dichlorométhane anhydre.

10 On agite à température ambiante pendant 3 heures, on évapore le dichlorométhane à l'évaporateur rotatif puis on reprend dans de l'éther diéthylique anhydre.

On filtre le chlorhydrate de triéthylamine formé, on concentre sous vide puis on sèche à 60°C sous 0,005 mm Hg pendant 4 heures.

De cette manière, on obtient 3,17 g de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-(bis-diméthylsilyl)éthylène]méthylamine.

15 Rendement : 100 %

P.F. : 137°C (éthanol absolu)

b) Chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-méthyl-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

20 A une solution, sous argon, de 0,237 g (0,0005 mole) de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-(1,2-(bis-diméthylsilyl)-éthylène)-méthylamine dans 2 ml de tétrahydrofurane anhydre, refroidie à -78°C, on ajoute 0,22 mole (0,00055 mole) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) et on agite durant 45 min. à -78°C.

25 On ajoute 0,142 g (0,001 mole) d'iodure de méthyle, on laisse remonter la température jusqu'à 20°C et on continue à agiter durant 5 heures à cette température.

On coule le milieu dans l'eau acidifiée par l'acide chlorhydrique puis on lave avec de l'éther diéthylique.

30 On laisse reposer durant environ 15 heures puis on filtre les cristaux formés. De cette manière, on obtient 0,092 g de chlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-méthyl-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

Rendement : 61 %

P.F. : 203°C (eau)

35 En suivant le même procédé que précédemment, on a préparé le composé suivant :



## EXEMPLES 36 et 37

5 Préparation des énantiomères (+) et (-) de la 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

10 A une solution de 9,4 g (0,032 mole) de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine racémique dans 50 ml de méthanol, on ajoute 10,4 g (0,032 mole) d'acide (-)-di-O-pivaloyl-L-tartrique.

On chasse le méthanol à l'évaporateur rotatif puis on dissout le résidu dans 150 ml d'éther diéthylique.

15 On filtre le précipité formé après environ 15 h de repos puis on lave avec de l'éther diéthylique, ce qui fournit 7,2 g (35 %) du sel de l'énantiomère (+) désiré fondant à 151°C.

On reprend ce sel dans une solution d'hydroxyde de sodium et d'éther diéthylique.

On ajoute alors une solution étherée d'acide chlorhydrique à la solution organique contenant la base.

20 De cette manière, on obtient le chlorhydrate de (+)-1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 36)  
P.F. : 210° C (acétone)

25

$\alpha_D = +12,2^\circ$  (c = 1 %, méthanol)

25 On alcalinise ensuite les eaux-mères étherées contenant le sel de l'autre énantiomère, avec une solution d'hydroxyde de sodium.

30 On évapore la phase étherée à l'évaporateur rotatif puis on dissout dans 50 ml de méthanol les 5,3 g (0,018 mole) de résidu obtenu. On ajoute 5,8 g (0,018 mole) d'acide (+)-di-O-pivaloyl-D-tartrique puis on chasse le méthanol à l'évaporateur rotatif. On reprend le résidu dans 150 ml d'éther diéthylique puis on filtre le précipité formé.

On lave les cristaux avec de l'éther diéthylique, ce qui fournit 7,9 g (40 %) du sel de l'énantiomère (-) fondant à 149°C.

On reprend ce sel dans une solution d'hydroxyde de sodium et d'éther diéthylique puis on ajoute une solution étherée d'acide chlorhydrique à la solution organique contenant la base.

De cette manière, on obtient le chlorhydrate de (-)-1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 37)

P.F. : 206°C

25  
10  $\alpha_D = -11,3^\circ$  (c= 1%, méthanol)

En suivant le même procédé que celui décrit précédemment on a préparé les composés suivants :

Chlorhydrate de (+)-1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 38)

P.F. : compris entre 163 et 190°C

20  
 $\alpha_D = +3,9^\circ$  (c= 0,5, méthanol)  
Chlorhydrate de (-)-1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 39)  
P.F. : 198 à 201°C

20  
 $\alpha_D = -2,4$  (c= 0,5, méthanol)

25

#### EXEMPLE 40

30 Préparation du ditosylate de (+)-1-(3-méthoxy-4'-N-pyrrolidinométhyl-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

a) (+)-1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine

35 A une solution de 7,4 g (0,022 mole) de 1-(2-méthoxy-5-phényl-1-(2-benzofuryl)-méthylamine dans 66 ml de dichlorométhane, on ajoute sous argon, 6,4

ml (0,046 mole) de triéthylamine puis 4,93 g (0,022 mole) de dichlorodiméthylsilyl éthylène en solution dans 22 ml de dichlorométhane.

On agite pendant 3 h, évapore le dichlorométhane et reprend par de l'éther diéthylique sec.

5 On filtre et élimine le chlorhydrate de triéthylamine et concentre à sec la phase étherée.

De cette manière, on obtient la (+)-1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine.

P.F. : 163 °C (éthanol)

10  $[\alpha]_D^{20} = + 21^\circ$  (c = 0,3 %; dichlorométhane)

b) Ditosylate de (+)-1-(3-méthoxy-4'-N-pyrrolidinométhyl-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

15 A 0,428 g (0,0176 mole) de magnésium dans 2 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute, sous argon, 4,23 g (0,0176 mole) de N-(p-bromo-benzyl)-pyrrolidine.

On agite durant 30 min. après l'addition puis on ajoute le dérivé magnésien formé, à une solution de 5,22 g (0,011 mole) de (+)-1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine et 0,176 g de tetrakis(triphénylphosphine) palladium dans 10 ml de tétrahydrofuranne à reflux.

20 On agite alors durant 1 h 15 min. sous argon.

On coule le mélange réactionnel dans de l'eau acidifiée par de l'acide chlorhydrique, on alcalinise par ajout de bicarbonate sodique et on extrait à l'éther diéthylique.

25 On sèche sur sulfate de sodium, on concentre puis on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du méthanol pour obtenir 3 g de composé désiré sous forme basique (huile jaunâtre; rendement 66 %).

On traite alors cette huile par deux équivalents d'acide p-toluènesulfonique dans l'éthanol et on évapore à sec, de qui fournit le ditosylate de

30 (+)-1-(3-méthoxy-4'-N-pyrrolidinométhyl-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine.

En suivant une méthode analogue, on a préparé l'oxalate de (+)-1-(3-méthoxy-4'-N-pyrrolidinométhyl-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 41).

P.F. : 195 °C (éthanol)

$[\alpha]_D^{20} = + 96^\circ$  (c = 0,5, diméthylsulfoxyde)

### EXEMPLE 42

---

5 Préparation du dichlorhydrate de 1-[2-méthoxy-5-(4-N-pyrrolidino-butyn-1-yl)phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

Sous argon, on refroidit à -78 °C, une solution de 0,77 g (0,00625 mole) de 4-pyrrolidino-1-butyne dans 6 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 2,62 ml (0,00656 mole) d'une solution 2,5 M de n-butyllithium dans l'hexane.

10 On laisse revenir à 0 °C pendant 5 min. puis on ajoute 12,5 ml (0,00625 mole) d'une solution 0,5 M de chlorure zincique dans le tétrahydrofurane.

On laisse revenir à la température ambiante puis on ajoute 2,96 g (0,00625 mole) de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthyl-silyl)éthylène]-méthylamine en solution dans 6 ml de tétrahydrofurane et 0,361 g (0,000312 mole) de tetrakis(triphénylphosphine) palladium en solution dans 6 ml de tétrahydrofurane.

On chauffe à 60 °C pendant 5 h puis on coule dans de l'eau acidifiée par de l'acide chlorhydrique. On alcalinise par ajout d'hydroxyde de sodium et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. On purifie alors par chromatographie sur gel de silice en éluant 20 avec un mélange 60/40 d'acétate d'éthyle/méthanol pour recueillir 0,4 g de composé désiré sous forme basique (huile jaune; rendement 17 %) que l'on traite par 2 équivalents d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique.

De cette manière, on obtient le dichlorhydrate de 1-[2-méthoxy-5-(4-N-pyrrolidino-butyn-1-yl)phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine sous forme brute.

### EXEMPLE 43

---

30

Préparation du dichlorhydrate de 1-[2-méthoxy-5-{4-[4-(2-méthoxyphényl)-pipérazin-1-yl]butyl}phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

a) 1-[2-Méthoxy-5-(4-bromo)butyl-phényl]-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine

35

Sous argon, on refroidit à -78 °C, une solution de 26,7 g (0,056 mole) de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-diméthylsilyl]éthylène-méthylamine dans 112 ml de tétrahydrofuranne et on y ajoute 24,7 ml (0,062 mole) de n-butyllithium [2,5 M dans l'hexane].

5 On agite à -78 °C pendant 45 min. puis on ajoute 27 ml (48,6 g; 0,225 mole) de 1,4-dibromobutane et on laisse remonter la température jusqu'à l'ambiante.

On agite pendant 3 h à température ambiante et on évapore sous vide le tétrahydrofuranne, le bromobutane et le dibromobutane.

10 On reprend le résidu dans de l'éther diéthylique anhydre, on filtre le précipité et on concentre le filtrat, ce qui fournit, sous une forme extrêmement visqueuse, le composé désiré sous forme basique.

De cette manière, on obtient le 1-[2-méthoxy-5-(4-bromo)butyl-phényl]-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine.

P.F. du chlorhydrate : 165 °C (décomposition)

15 En utilisant un procédé analogue, on a préparé les composés suivants :

1-[2-Méthoxy-5-(3-bromo)propyl-phényl]-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine (Exemple 44)

1-[2-Méthoxy-5-(5-bromo)pentyl-phényl]-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine (Exemple 45)

20 b) Dichlorhydrate de 1-{{2-méthoxy-5-{4-[4-(2-méthoxyphényl)-pipérazin-1-yl]butyl}phényl}}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

25 On agite un mélange de 4 g de 1-[2-méthoxy-5-(4-bromo)butyl-phényl]-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine brut avec 5,76 g (0,03 mole) de N-(2-méthoxyphényl)-pipérazine dans 20 ml de N,N-diméthylformamide à 60 °C pendant 16 h.

On coule le milieu réactionnel dans de l'eau, on acidifie au moyen d'acide chlorhydrique concentré et on alcalinise au moyen d'hydroxyde de sodium 5 N.

30 On extrait avec de l'éther diéthylique et on lave avec de l'eau. On sèche alors sur sulfate de sodium et on concentre. On purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 9/1 d'acétate d'éthyle/méthanol pour obtenir sous forme d'une huile visqueuse 1,5 g du composé désiré sous forme basique (rendement : 45 %).

35 On traite alors la base obtenue avec de l'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique et on recristallise dans l'acétone.

De cette manière, on obtient le dichlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-{4-{4-(2-méthoxyphényl)-pipérazin-1-yl}butyl}phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

P.F. 228 °C (acétone)

En utilisant un procédé analogue à celui décrit ci-dessus, on a préparé les

5 composés suivants :

Dichlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-{3-{4-(2-méthoxyphényl)-pipérazin-1-yl}propyl}phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 46)

Dichlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-{5-{4-(2-méthoxyphényl)-pipérazin-1-yl}pentyl}phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 47)

10

### EXEMPLE 48

15 Préparation du chlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(N-pyrazolo)butyl]phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

On maintient, sous reflux durant 26 h, un mélange de 4 g de 1-[2-méthoxy-5-(4-bromo)butyl-phényl]-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine, 20 2,2 g (0,032 mole) de pyrazole et 6 g de fluorure de potassium sur alumine dans 32 ml d'acétonitrile.

On filtre sur papier, on lave le résidu solide avec de l'acétonitrile puis on concentre le filtrat.

On traite alors le mélange réactionnel avec de l'acide chlorhydrique dilué, on 25 alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium et on extrait avec de l'éther diéthylique.

On sèche sur sulfate de sodium et on concentre. On purifie ensuite par chromatographie sur gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle, ce qui fournit 1,16 g d'huile jaune (rendement : 50 %).

On forme alors le chlorhydrate dans l'acétone par ajout d'acide chlorhydrique 30 dans l'éther diéthylique.

De cette manière, on obtient le chlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(N-pyrazolo)butyl]phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

P.F. : 170 °C

Selon un procédé analogue, on a préparé le chlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(N-imidazolo)butyl]phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 49) 35

### EXEMPLE 50

---

5 Préparation du chlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[2-(3-pyridino)éthèn-1-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

a) 4-[(3-pyridino)éthèn-1-yl]-2-bromo-anisole

10 Sous argon, on refluxe un mélange de 1,64 g ( $15,6 \cdot 10^{-3}$  mole) de 3-vinylpyridine, 4,45 g ( $14,2 \cdot 10^{-3}$  mole) de 2-bromo-3-iodo-anisole, 0,064 g ( $0,28 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acétate de palladium et 0,147 g ( $0,56 \cdot 10^{-3}$  mole) de triphénylphosphine dans 15 ml de triéthylamine

15 On coule le mélange réactionnel dans de l'eau, on extrait avec du dichlorométhane et on sèche sur sulfate de sodium. On concentre puis on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 6/4 d'hexane/acétate d'éthyle pour recueillir 2 g de 4-[(3-pyridino)éthèn-1-yl]-2-bromo-anisole (P.F. : 85 °C; rendement : 52 %).

20 b) 2-cyano-4-[(3-pyridino)éthèn-1-yl]-anisole

25 A un mélange de 2 g ( $6,9 \cdot 10^{-3}$  mole) de dérivé pyridino-éthényl-anisole ainsi obtenu, 0,75 g ( $11,5 \cdot 10^{-3}$  mole) de cyanure de potassium et 0,26 g ( $3,5 \cdot 10^{-3}$  mole) d'hydroxyde de calcium dans 14 ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute, sous argon, 0,337 g ( $1,5 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acétate de palladium et 0,787 g ( $3 \cdot 10^{-3}$  mole) de triphénylphosphine.

On chauffe le mélange pendant 1 heure à 100 °C puis on coule dans de l'eau.

30 On extrait avec de l'acétate d'éthyle et du dichlorométhane, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre. On purifie alors par chromatographie sur gel de silice en éluant d'abord avec un mélange 50/50 d'acétate d'éthyle/hexane ensuite avec de l'acétate éthyle seul.

De cette manière, on recueille 1,7 g de 2-cyano-4-[(3-pyridino)éthèn-1-yl]-anisole sous forme d'un solide.

Rendement : 100 %

35

c) Chlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[2-(3-pyridino)éthèn-1-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

On ajoute, sous argon et à  $-78^{\circ}\text{C}$ , 2,9 ml ( $7,2 \cdot 10^{-3}$  mole) de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane)) à une solution de 0,86 g ( $7,2 \cdot 10^{-3}$  mole) de benzofuranne dans 13 ml de tétrahydrofuranne.

5 On agite à  $-78^{\circ}\text{C}$  pendant 1 h puis on ajoute 1,56 g ( $6,6 \cdot 10^{-3}$  mole) de 2-cyano-4-[(3-pyridino)éthèn-1-yl]-anisole en solution dans 13 ml de tétrahydrofuranne.

On laisse remonter la température jusqu'à  $0^{\circ}\text{C}$  pendant 15 min. puis on coule dans de l'eau.

10 On extrait avec de l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium et concentre.

On dissout alors, dans 26 ml de méthanol, l'imine brute ainsi formée et on ajoute à  $0^{\circ}\text{C}$  0,75 g ( $20,5 \cdot 10^{-3}$  mole) de borohydrure de sodium.

15 On agite durant 1 h 30 min., coule dans de l'eau puis extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche sur sulfate de sodium puis on concentre. On purifie alors par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 9/1 d'acétate d'éthyle/méthanol, ce qui fournit 1,1 g de 1-{2-méthoxy-5-[2-(3-pyridino)éthèn-1-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine sous forme d'une huile (rendement : 47 %).

On traite alors cette huile par une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique.

20 De cette manière, on obtient le chlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[2-(3-pyridino)éthèn-1-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine  
P.F. :  $225^{\circ}\text{C}$  (éthanol/méthanol)

### EXEMPLE 51

25

#### Préparation du chlorhydrate de 1-[2-méthoxy-5-(2-pyridyl)-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

30

##### a) 4-(2-Pyridyl)-anisole

35 Sous argon et à la température de reflux, on ajoute, en 30 min., une solution de 5,61 g (0,03 mole) de 4-bromoanisole dans 30 ml de tétrahydrofuranne à 0,8 g (0,033 mole) de magnésium. On additionne alors goutte à goutte ce dérivé organo-magnésien à un mélange de 4,74 g (0,03 mole) de 2-bromopyridine et 0,62 g



( $0,54 \cdot 10^{-3}$  mole) de tetrakis(triphénylphosphine) palladium dans 6 ml de tétrahydrofuranne.

On agite durant 20 min. après addition puis on coule le mélange dans de l'eau. On extrait par de l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium et on concentre. On purifie alors par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un

De cette manière, on recueille 3,56 g de 4-(2-pyridyl)-anisole sous forme d'un solide.

Rendement : 64 %

P.F. : 52 °C

En utilisant un procédé analogue, on a préparé les composés suivants :

4-(3-pyridyl)-anisole

Rendement : 66 %

P.F. : 60 °C

4-(4-pyridyl)-anisole

Rendement : 80 %

P.F. : 98 °C

## 20 b) 2-Bromo-4-(2-pyridyl)-anisole

A une solution de 3 g ( $16,2 \cdot 10^{-3}$  mole) de 4-(3-pyridyl)-anisole dans 7 ml de chloroforme, on ajoute 2,66 g ( $32,5 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acétate de sodium et 0,83 ml ( $16,2 \cdot 10^{-3}$  mole) de brome.

On agite durant environ 15 h, on traite le mélange avec une solution de bisulfite sodique et on extrait avec du chloroforme. On sèche sur sulfate de sodium et on concentre. On purifie alors par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane.

De cette manière, on obtient 3 g de 2-bromo-4-(2-pyridyl)-anisole.

Rendement : 60 %

P.F. : 78 °C

En utilisant un procédé analogue à celui décrit précédemment, on a préparé les composés suivants :

2-Bromo-4-(3-pyridyl)-anisole

2-Bromo-4-(4-pyridyl)-anisole

## c) 2-Cyano-4-(2-pyridyl)-anisole

Ce composé a été obtenu selon une méthode analogue à celle décrite à l'Exemple 50 b.

5 Rendement : 95 %

P.F. : 162 °C (éthanol)

En utilisant un procédé analogue, on a préparé les composés suivants :

10 2-Cyano-4-(3-pyridyl)-anisole  
2-Cyano-4-(4-pyridyl)-anisole

## d) Chlorhydrate de 1-[2-méthoxy-5-(2-pyridyl)-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

15 Ce composé a été obtenu selon une méthode analogue à celle décrite à l'Exemple 50 c.

En utilisant un procédé analogue on a préparé les composés suivants :

20 Chlorhydrate de 1-[2-méthoxy-5-(3-pyridyl)-phényl]-1-(2-benzofuryl)-  
méthylamine (Exemple 52)  
Chlorhydrate de 1-[2-méthoxy-5-(4-pyridyl)-phényl]-1-(2-benzofuryl)-  
méthylamine (Exemple 53)**EXEMPLE 54**

25

Préparation du dichlorhydrate de 1-[2-méthoxy-5-[2-(4-pyridino)éthén-1-yl]-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

30

On agite à 100 °C et en flacon bouché, un mélange de 7,12 g (0,015 mole) de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)-éthylène]-méthylamine, 1,9 g (0,018 mole) de 4-vinylpyridine, 0,17 g (0,00075 mole) d'acétate de palladium et 0,39 g (0,0015 mole) de triphénylphosphine dans 30 ml de triéthylamine.

35

Après 16 h à 100 °C, on ajoute de nouveau 0,17 g (0,00075 mole) d'acétate de palladium et 0,39 g (0,0015 mole) de triphénylphosphine et on continue le chauffage durant 24 h. On évapore la triéthylamine, traite avec une solution aqueuse d'acide

chlorhydrique et alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium et concentre. On purifie alors par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 9/1 d'acétate d'éthyle/méthanol, ce qui fournit 3,6 g de composé désiré sous forme basique (rendement : 67 %).

On traite alors cette base par de l'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique et on recristallise dans de l'isopropanol.

De cette manière, on obtient le dichlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[2-(4-pyridino)éthyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

P.F. : 295 °C

En utilisant un procédé analogue on a préparé le composé suivant :

dichlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[2-(2-pyridino)éthyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine (Exemple 55)

Rendement : 83 %

P.F. > 240 °C (isopropanol/méthanol)

#### EXEMPLE 56

##### Préparation du dichlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[2-(4-pyridino)éthyl]phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

Sous atmosphère d'hydrogène et en présence de 0,13 g de palladium à 10 % sur carbone, on agite, pendant 22 h, une solution de 1,3 g (0,00365 mole) de 1-{2-méthoxy-5-[2-(4-pyridino)éthyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine dans 20 ml d'éthanol.

On filtre sur terre de diatomée, lave avec de l'éthanol et concentre le filtrat. On traite alors l'huile recueillie (rendement : quantitatif) avec de l'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique et on recristallise le solide obtenu dans un mélange environ 50/50 d'éthanol/isopropanol.

De cette manière, on obtient le dichlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[2-(4-pyridino)éthyl]phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine.

P.F. : 205 °C

En utilisant un procédé analogue on a préparé le composé suivant :  
dioxalate de 1-{2-méthoxy-5-[2-(2-pyridino)éthyl]phényl}-1-(2-benzofuryl)-  
méthylamine (Exemple 57)  
P.F. : 173 °C (méthanol)

5

### EXEMPLE 58

---

#### 10 Préparation de l'oxalate de 1-[(2-méthoxy-5-phényl)-pyridin-3-yl]-1-(2-benzofuryl)- méthylamine

##### a) 2-Méthoxy-5-phényl-pyridine

15 On ajoute une solution de 10 g ( $82,5 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acide phénylborique dans le minimum d'éthanol (environ 15 ml) à un mélange de 14 g ( $75 \cdot 10^{-3}$  mole) de 2-méthoxy-5-bromo-pyridine et de 2,6 g ( $2,25 \cdot 10^{-3}$  mole) de tétrakis(triphénylphosphine) palladium dans 75 ml d'une solution aqueuse 2 M de carbonate de sodium et 150 ml de benzène.

20 On reflux sous argon le mélange réactionnel durant 1,5 h puis on laisse refroidir. On décante, extrait avec de l'acétate d'éthyle, lave deux fois à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. On purifie alors par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 97,5/2,5 d'hexane/acétate d'éthyle.

De cette manière, on recueille 8,66 g de 2-méthoxy-5-phényl-pyridine.

25 Rendement : 62 %

##### b) 2-méthoxy-3-bromo-5-(4-bromo-phényl)-pyridine

30 On ajoute 30,67 g ( $190 \cdot 10^{-3}$  mole) de brome en solution dans 38 ml d'acide acétique à un mélange de 7,1 g ( $38 \cdot 10^{-3}$  mole) de 2-méthoxy-5-phényl-pyridine et de 12,46 g ( $152 \cdot 10^{-3}$  mole) et on chauffe à 80 °C pendant 18 h.

On coule le mélange réactionnel dans une solution aqueuse diluée d'hydroxyde de sodium, on extrait avec de l'éther diéthylique et lave avec une solution diluée d'hydroxyde de sodium. On sèche sur sulfate de sodium, concentre et recristallise dans l'éthanol.

35

De cette manière, on recueille 12,72 g de 2-méthoxy-3-bromo-5-(4-bromo-phényl)-pyridine sous forme d'un solide.

Rendement : 97,5 %

P.F. : 110 °C

c) Oxalate de 1-[(2-méthoxy-5-phényl)-pyridin-3-yl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

5

Sous argon et à une température de -78 °C, on ajoute, goutte à goutte, 8,4 ml ( $21 \cdot 10^{-3}$  mole) de n-butyllithium 2,5 M à une suspension de 6,86 g ( $20 \cdot 10^{-3}$  mole) de 2-méthoxy-3-bromo-5-(4-bromo-phényl)-pyridine dans 40 ml d'éther diéthylique.

10

On agite durant 15 min. à -78 °C, puis on ajoute 3 g ( $21 \cdot 10^{-3}$  mole) de 2-cyanobenzofuranne en solution dans 20 ml d'éther diéthylique.

On agite pendant 1 h 30 min. à -78 °C, puis on additionne 14,1 ml ( $24 \cdot 10^{-3}$  mole) de t-butyllithium 1,7 M. On poursuit l'agitation durant 1 h supplémentaire à -78 °C puis on hydrolyse avec 2 ml d'eau. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium et concentre.

15

On traite alors l'huile obtenue, par 1,52 g ( $40 \cdot 10^{-3}$  mole) de borohydrure de sodium dans 40 ml de méthanol à 0 °C et on agite pendant 1 h 30 min.

On coule le milieu dans l'eau, on extrait avec de l'acétate d'éthyle, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre.

20

On purifie alors par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange 97,5/2,5 de dichloroéthane/méthanol, ce qui fournit 3,5 g d'un mélange de dérivé 3-(4-bromo-phényl)-pyridyle et 3-phényl-pyridyle que l'on dissout dans 40 ml de méthanol.

25

On hydrogène alors ce milieu à pression et température ambiantes pendant 1 h en présence de 0,6 g de charbon palladié à 5 % et de 0,9 g ( $16 \cdot 10^{-3}$  mole) d'hydroxyde de potassium.

On filtre sur terre de diatomée et on concentre. On purifie ensuite par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 50/50 d'hexane/acétate d'éthyle ce qui fournit 1,55 g d'une huile visqueuse (23,5 %).

On forme alors l'oxalate par ajout d'acide oxalique dans l'éther diéthylique.

30

De cette manière, on obtient l'oxalate de 1-[(2-méthoxy-5-phényl)-pyridin-3-yl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine.

P.F. : 160 °C (éthanol)

### EXEMPLE 59

---

5 Préparation de l'oxalate de 1-(4-méthoxy-4'-tertiobutylaminométhyl-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

Sous argon, à la température de  $-78^{\circ}\text{C}$ , on ajoute 2,64 ml ( $6,6 \cdot 10^{-3}$  mole) de n-butyllithium [2,5 M dans l'hexane] à une solution de 2,85 g ( $6 \cdot 10^{-3}$  mole) de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-

10 méthylamine dans 12 ml de tétrahydrofuranne.

On agite durant 45 min. à  $-78^{\circ}\text{C}$  puis on ajoute 13,2 ml ( $6,6 \cdot 10^{-3}$  mole) de chlorure zincique [0,5 M dans le tétrahydrofuranne].

On laisse remonter la température jusqu'à l'ambiante, puis sous argon et à  $78^{\circ}\text{C}$  on ajoute cette solution, goutte à goutte, à 1,45 g ( $6 \cdot 10^{-3}$  mole) de 4-tertiobutylaminométhyl-bromobenzène et 0,35 g ( $30 \cdot 10^{-5}$  mole) de tétrakis(triphénylphosphine) palladium dans 12 ml de tétrahydrofuranne.

On maintient la température de reflux durant 5 h puis on coule le milieu réactionnel dans de l'eau acidifiée par l'acide chlorhydrique et on alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium.

20 On extrait avec de l'éther diéthylique, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre. On purifie alors par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du méthanol pour recueillir 1,3 g d'huile visqueuse (rendement : 45 %) que l'on transforme en oxalate par ajout d'acide oxalique dans l'éther diéthylique.

25 De cette manière, on obtient l'oxalate de 1-(4-méthoxy-4'-tertiobutylamino-méthyl-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine  
P.F. :  $230^{\circ}\text{C}$  (éthanol)

### EXEMPLE 60

---

30

Préparation de la 1-(2-méthoxy-5-hydroxy-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

35 Sous argon et à la température de  $-78^{\circ}\text{C}$ , on ajoute 7,5 ml ( $18,7 \cdot 10^{-3}$  mole) de n-butyllithium [2,5 M dans l'hexane] à une solution de 8,4 g ( $17 \cdot 10^{-3}$  mole) de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine dans 35 ml de tétrahydrofuranne.

On agite durant 40 min. à 78 °C puis on ajoute 3,8 g ( $21 \cdot 10^{-3}$  mole) de triméthylsilylperoxide en solution dans 15 ml de tétrahydrofuranne et on laisse remonter la température jusqu'à l'ambiante.

On agite durant 2 h supplémentaires à la température ambiante, puis on hydrolyse par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. On ajoute alors une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et on extrait avec de l'éther diéthylique. On concentre et on lave avec du dichloroéthane.

De cette manière, on recueille 2,1 g de 1-(2-méthoxy-5-hydroxy-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine sous forme d'un solide blanc.

P.F. : 182 °C (éthanol)

### EXEMPLE 61

---

15

Préparation du dichlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[3-(N-pipéridino)-propoxy]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

20

a) N-[1-(2-méthoxy-5-hydroxy-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthyl]-imino-benzaldéhyde

On chauffe à la température de reflux 1,64 g ( $6 \cdot 10^{-3}$  mole) de 1-(2-méthoxy-5-hydroxy)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine et 0,77 g ( $43 \cdot 10^{-3}$  mole) de benzaldéhyde dans 30 ml d'acétonitrile et 20 ml de tétrahydrofuranne, ce qui fournit le N-[1-(2-méthoxy-5-hydroxy-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthyl]-imino-benzaldéhyde.

25

b) Dichlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[3-(N-pipéridino)-propoxy]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

30

On place alors 1,5 g ( $4,2 \cdot 10^{-3}$  mole) de l'imine ainsi obtenue et 1,16 g ( $8,4 \cdot 10^{-3}$  mole) de carbonate de potassium dans 16 ml de N,N-diméthyl-formamide à 60 °C, on ajoute 4,2 g ( $21 \cdot 10^{-3}$  mole) de dibromopropane puis on agite à 60 à 70 °C pendant 7 heures.

On ajoute alors 8,4 ml ( $84 \cdot 10^{-3}$  mole) de pipéridine et on agite à 60 °C pendant 30 min. puis à la température ambiante pendant environ 50 h.

35

On coule le milieu réactionnel dans de l'eau acidifiée par l'acide chlorhydrique, on agite pendant 15 min. et on lave avec de l'éther diéthylique et de l'acétate d'éthyle.

5 On alcalinise avec du bicarbonate sodique, on extrait avec un mélange acétate d'éthyle/éther diéthylique. On sèche sur sulfate de sodium, on concentre et on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du méthanol.

On recueille ainsi 0,3 g d'huile jaunâtre (rendement : 20 %) que l'on transforme en dichlorhydrate par ajout d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique sec.

10 De cette manière, on obtient le dichlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[3-(N-pipéridino)-propoxy]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine  
P.F. : 195 °C (acétone)

### EXEMPLE 62

15

Préparation de l'oxalate de 1-{4-méthoxy-4'-[N-(3-azabicyclo[3.2.2]-3-nonyl)-méthyl]-biphényl-3-yl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

20

a) 4-(3-Azabicyclo[3.2.2]-nonylméthyl)-bromobenzène

25 On ajoute lentement, à la température de 0 °C, 4 g (0,016 mole) de 4-bromométhyl-bromobenzène à un mélange de 2 g (0,016 mole) de 3-azabicyclo [3.2.2]-nonane et de 2,21 g (0,016 mole) de carbonate de potassium dans 32 ml de N,N-diméthylformamide.

Après l'addition, on laisse remonter la température jusqu'à l'ambiante et on agite durant 24 h.

30 On coule le milieu réactionnel dans l'eau, on extrait avec de l'éther diéthylique et on lave avec de l'eau.

On acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré.

On filtre le chlorhydrate cristallisé dans l'eau, on le lave avec de l'eau puis avec de l'éther diéthylique (P.F. : > 250 °C, eau).

35 On alcalinise alors par ajout d'hydroxyde de sodium aqueux, on extrait avec de l'éther diéthylique puis on sèche sur sulfate de magnésium. On concentre puis on purifie sur silice en éluant avec un mélange 2/8 d'éther diéthylique/hexane.



De cette manière, on recueille 4,15 g de 4-(3-azabicyclo[3.2.2]-nonylméthyl)-bromobenzène sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 66 %

- 5 b) Oxalate de 1-{4-méthoxy-4'-[N-(3-azabicyclo[3.2.2]-3-nonyl)-méthyl]-biphényl-3-yl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

10 On ajoute, goutte à goutte, une solution de 4,1 g (0,014 mole) de 4-(3-azabicyclo[3.2.2]-nonylméthyl)-bromobenzène dans 15 ml de tétrahydro-furanne à 0,34 g (0,014 mole) de magnésium dans 2 ml de tétrahydrofuranne contenant un grain d'iode.

On démarre alors la réaction par ajout de dibromoéthane et on chauffe.

15 On agite durant 30 min. après la fin de l'addition puis, sous argon et au reflux, on ajoute, goutte à goutte, le dérivé organo-magnésien formé à un mélange de 6,64 g (0,014 mole) de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine et de 0,15 g (0,00013 mole) de tetrakis(triphénylphosphine)-palladium dans 14 ml de tétrahydrofuranne.

On maintient le reflux pendant 2,5 h, on coule le milieu dans de l'eau et on acidifie par de l'acide chlorhydrique concentré.

20 On alcalinise par ajout d'hydroxyde sodique, on extrait avec de l'éther diéthylique et on sèche sur sulfate sodique. On concentre et purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 97,5/2,5 de dichloroéthane/méthanol.

25 On recueille ainsi 1,24 g de produit désiré sous forme basique (rendement : 20 %) et on forme l'oxalate par ajout d'acide oxalique dans l'éther diéthylique.

De cette manière, on obtient l'oxalate de 1-{4-méthoxy-4'-[N-(3-azabicyclo[3.2.2]-3-nonyl)-méthyl]-biphényl-3-yl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

P.F. : 140 °C (isopropanol)

30

### EXEMPLE 63

---

- 35 Préparation de l'oxalate de 1-[2-méthoxy-5-(1-N-pyrrolidino-1-cyclohexyl)phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

## a) 4-(1-N-pyrrolidino-1-cyclohexyl)-bromobenzène

5        Sous argon et à la température de -78 °C, on ajoute 8 ml (0,02 mole) de r.  
butyllithium [2,5 M dans l'hexane] à une solution de 4,72 g (0,02 mole) de 1,4-  
dibromobenzène dans 40 ml de tétrahydrofuranne.

On agite durant 30 min. à -78 °C puis on ajoute 5 g (0,02 mole) de chlorate de  
1-cyclohexylidène-pyrrolidinium.

On laisse remonter la température jusqu'à l'ambiante et on agite pendant 3 h.

10       On coule le milieu réactionnel dans de l'eau acidifiée par de l'acide  
chlorhydrique, on lave avec de l'éther diéthylique et on alcalinise avec de  
l'hydroxyde de sodium 5N.

On extrait avec de l'éther diéthylique, on sèche sur sulfate de sodium et on  
concentre. On purifie alors par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un  
15       mélange 50/50 d'acétate d'éthyle/hexane.

De cette manière, on recueille 2,5 g de 4-(1-N-pyrrolidino-1-cyclohexyl)-  
bromobenzène sous forme solide.

Rendement : 41 %

P.F. : 65 °C (éthanol)

20

b) Oxalate de 1-[2-méthoxy-5-(1-N-pyrrolidino-1-cyclohexyl)phényl]-1-(2-benzofuryl)-  
méthylamine

Ce composé a été obtenu selon la méthode décrite dans l'Exemple 62.

25

Rendement : 7,5 %

P.F. : 135 °C (isopropanol)

**EXEMPLE 64**

30

Préparation de l'oxalate de 1-[2-méthoxy-5-(1-N-pyrrolidino-1-cyclohexyl)-phényl]-1-(2-  
benzofuryl)-méthylamine

## 35    a) 4-(1-N-pyrrolidino-1-cyclohexyl)-bromobenzène

Sous argon et à la température de  $-78^{\circ}\text{C}$ , on ajoute 4 ml (0,01 mole) de n-butyllithium [2,5 M dans l'hexane] à une solution de 4,75 g (0,01 mole) de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine dans 20 ml de tétrahydrofuranne.

5 On agite durant 45 min. à  $-78^{\circ}\text{C}$  puis on ajoute 2,5 g (0,01 mole) de chlorate de 1-cyclohexylidène-pyrrolidinium.

On laisse remonter la température jusqu'à l'ambiante et on agite pendant 3 h.

10 On coule le milieu réactionnel dans de l'eau acidifiée par de l'acide chlorhydrique, on alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium 5N et on extrait avec de l'éther diéthylique. On sèche sur sulfate de sodium et on concentre. On purifie alors par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du méthanol.

De cette manière, on recueille 1 g d'oxalate de 1-[2-méthoxy-5-(1-N-pyrrolidino-1-cyclohexyl)phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine sous forme d'une huile visqueuse.

15 Rendement : 26 %

P.F. :  $135^{\circ}\text{C}$

#### EXEMPLE 65

20

#### Préparation de l'oxalate de 1-[2-méthoxy-5-[5-(N-pyrrolidinométhyl)thièn-2-yl]-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

25 a) 2-(N-pyrrolidinométhyl)-thiophène

Sous argon, on introduit 0,4 g (0,0165 mole) de magnésium dans un ballon tricol et on y ajoute, goutte à goutte, une solution de 2,45 g (0,015 mole) de 2-bromothiophène dans 30 ml de tétrahydrofuranne.

30 On agite durant 30 min. après l'addition puis on refroidit à  $-78^{\circ}\text{C}$ . On ajoute alors 2,9 g (0,015 mole) de N-pyrrolidinométhyl-phényl-sulfure en solution dans 10 ml de tétrahydrofuranne.

On laisse remonter la température et on agite durant 2 h à la température ambiante.

On coule le milieu réactionnel dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, on extrait avec de l'éther diéthylique et on lave avec de l'hydroxyde de sodium 2 N.

On sèche sur sulfate de sodium et on concentre. On purifie alors par chromatographie sur gel de silice en éluant avec de l'éther diéthylique.

De cette manière, on recueille 1,7 g de 2-(N-pyrrolidinométhyl)-thiophène.  
Rendement : 68 %

b) Oxalate de 1-{2-méthoxy-5-[5-(N-pyrrolidinométhyl)thièn-2-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

Sous argon et à la température de -78 °C, on ajoute 6 ml (0,015 mole) de n-butyllithium [2,5 M dans l'hexane] à une solution de 2,3 g (0,01375 mole) de 2-(N-pyrrolidinométhyl)-thiophène dans 27 ml de tétrahydrofurane et on agite durant 1 h à -78 °C.

On ajoute 30 ml (0,015 mole) de bromure de magnésium [0,15 mole dans le tétrahydrofurane] et on laisse la température remonter jusqu'à l'ambiante.

Sous argon et au reflux on ajoute alors, goutte à goutte, le dérivé organomagnésien ainsi formé, à une solution de 6,5 g (0,01375 mole) de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl) éthylène]-méthylamine et de 0,44 g (0,00038 mole) de tétrakis(triphényl-phosphine) palladium dans 13 ml de tétrahydrofurane.

On agite durant 8 h au reflux, puis on coule dans de l'eau acidifiée par l'acide chlorhydrique. On alcalinise par de l'hydroxyde de sodium, on extrait avec de l'acétate d'éthyle et on sèche sur sulfate de sodium. On concentre et on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du méthanol, ce qui fournit 2,2 g du composé désiré sous forme basique (rendement : 38 %).

On forme alors l'oxalate par ajout d'une solution d'acide oxalique dans l'éther diéthylique.

De cette manière, on obtient l'oxalate de 1-{2-méthoxy-5-[5-(N-pyrrolidinométhyl)-thièn-2-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine  
P.F. : 140 °C (éthanol/méthanol)

**EXEMPLE 66**

---

5

Préparation de l'oxalate de 1-{2-méthoxy-5-[2-(N-pyrrolidinométhyl)-thiazol-5-yl]phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

10

a) 2-(N-pyrrolidinométhyl)-thiazole

Sous argon et à la température de -78 °C, on ajoute 10 ml (0,025 mole) de n-butyllithium [2,5 M dans l'hexane] à une solution de 4,1 g (0,025 mole) de 2-bromothiazole.

15

On agite durant 30 min., puis on ajoute 4,85 g (0,025 mole) de N-pyrrolidinométhyl-phényl-sulfure en solution dans 25 ml d'éther diéthylique anhydre.

On laisse remonter la température puis on agite durant 1 h 30 min. à la température ambiante.

20

On coule le milieu dans de l'eau, on extrait avec de l'éther diéthylique, puis on sèche sur sulfate de sodium. On concentre et on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 35/05 de dichloréthane/méthanol, ce qui fournit 1,6 g de composé désiré sous forme basique.

On forme alors l'oxalate par ajout d'une solution d'acide oxalique dans l'éther diéthylique.

25

De cette manière, on obtient l'oxalate de 2-(N-pyrrolidinométhyl)-thiazole.

P.F. : 135 °C (acétone)

b) Oxalate de 1-{2-méthoxy-5-[2-(N-pyrrolidinométhyl)-thiazol-5-yl]phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

30

Sous argon et à la température de -78 °C, on ajoute 3,32 ml (0,0083 mole) de n-butyllithium [2,5 M dans l'hexane] à une solution de 1,27 g (0,0075 mole) de 2-(N-pyrrolidinométhyl)-thiazole dans 15 ml de tétrahydrofuranne.

35

On agite durant 30 min. à -78 °C, puis on ajoute 16,6 ml (0,0083 mole) de chlorure de zinc [0,5 M dans le tétrahydrofuranne] et on laisse revenir à la température ambiante. Sous argon et à la température de reflux, on ajoute, goutte à goutte, le dérivé organozincique ainsi formé, à une solution de 3,56 g (0,0075 mole)

de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine et de 0,1 g (0,00086 mole) de tétrakis(triphénylphosphine) palladium dans 7,5 ml de tétrahydrofuranne.

5 On agite durant 9 h au reflux, on coule dans de l'eau acidifiée par l'acide chlorhydrique et on alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium 5 N.

On extrait avec de l'éther diéthylique, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre. On purifie alors par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 95/05 de dichloréthane/méthanol, ce qui fournit 1,85 g de composé désiré sous forme basique (rendement : 58 %).

10

On forme alors l'oxalate par ajout d'acide oxalique dans l'éther diéthylique.

De cette manière, on obtient l'oxalate de 1-{2-méthoxy-5-[2-(N-pyrrolidinométhyl)-thiazol-5-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine.

P.F. : 165 - 168 °C (éthanol/méthanol)

15

### EXEMPLE 67

---

20 Préparation du dichlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[3-(N-pipéridino)-propylthio] phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

a) [3-(N-pipéridino)-propyl]-disulfure

25

On agite, au reflux, 1,6 g (0,05 mole) de soufre à 12 g (0,05 mole) de sulfite de sodium nonahydrate en solution dans 80 ml d'éthanol 95 %.

On agite durant 10 min. à la température de reflux. On ajoute alors lentement 19,81 g (0,1 mole) de chlorhydrate de N-(3-chloropropyl)-pipéridine et on maintient le milieu à reflux pendant 2 h.

30

On évapore l'éthanol, on coule le mélange dans de l'eau et on alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium N. On extrait avec de l'acétate d'éthyle, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre. On purifie alors par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 99/1 de méthanol/triéthylamine.

35

De cette manière, on recueille 10 g d'un mélange non séparable de mono-, di- et trisulfure de 3-(N-pipéridino)-propyle que l'on utilise sous forme brute.

- b) Dichlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[3-(N-pipéridino)-propylthio]phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

5        Sous argon et à la température de -78 °C, on ajoute 5,7 ml (0,0143 mole) d'une solution 2,5 M de n-butyllithium à une solution de 6,2 g (0,013 mole) de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine dans 26 ml de tétrahydrofurane.

10        On agite durant 45 min. à -78 °C, on ajoute une solution de 9 g (0,0285 mole) de N-pyrrolidinopropyl disulfure brut obtenu précédemment, dans 13 ml de tétrahydrofurane.

On agite à nouveau durant 20 min. à -78 °C puis on laisse revenir à la température ambiante. On agite encore durant 3 h à température ambiante.

On coule le milieu dans de l'eau acidifiée par de l'acide chlorhydrique concentré, puis on alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium concentré.

15        On extrait avec de l'éther diéthylique, sèche sur sulfate de sodium et concentre.

On purifie alors par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du méthanol, ce qui fournit 3 g du composé désiré sous forme basique (huile visqueuse) (rendement : 56 %).

20        On forme alors le dichlorhydrate par ajout d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique et on recristallise dans un mélange acétone/isopropanol..

De cette manière, on obtient le dichlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[3-(N-pipéridino)-propylthio]phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

P.F. : 212 °C

25

### EXEMPLE 68

---

- 30        Préparation de la 1-[2-méthoxy-5-(4-azidobutyl)-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

On mélange 4,5 g de 1-[2-méthoxy-5-(4-bromo)-butyl-phényl]-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine brut avec 1,32 g ( $20 \cdot 10^{-3}$  mole) d'azide de sodium dans 23 ml d'un mélange à 60 % vol/vol d'acétone et d'eau et on chauffe à reflux pendant 24 heures.

35

On évapore l'acétone puis on acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré. On réalcalinise avec de l'hydroxyde de sodium, extrait avec de l'éther diéthylique puis lave avec de l'eau.

On sèche sur sulfate de sodium et concentre. On purifie ensuite par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange 50/50 d'acétate d'éthyle/hexane.

De cette manière, on recueille 1,35 g de 1-[2-méthoxy-5-(4-azidobutyl)-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine sous forme d'une huile visqueuse.

### EXEMPLE 69

10

#### Préparation de la 1-(2-méthoxy-5-N-pyrrolidino-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

15        Sous argon, on ajoute 20 ml ( $5 \cdot 10^{-2}$  mole) de n-butyllithium [2,5 N dans l'hexane] à une solution de 3 ml ( $5 \cdot 10^{-2}$  mole) de pyrrolidine dans 25 ml de tétrahydrofurane à -78°C. A la température de 0°C, on ajoute alors 9,5 g ( $5 \cdot 10^{-2}$  mole) d'iodure cuivreux.

20        Sous argon, on forme alors une seconde solution par ajout de 4 ml ( $10^{-3}$  mole) de n-butyllithium [2,5N dans l'hexane] à une solution de 4,7 g de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)éthylène]-méthylamine dans 25 ml de tétrahydrofurane à -78°C.

On ajoute alors cette seconde solution à la solution initiale de cuprate et on chauffe le nouveau milieu réactionnel au reflux pendant 2 heures.

25        On introduit de l'oxygène gazeux dans le milieu et on évapore le solvant. On reprend le résidu dans de l'eau acidifiée par de l'acide chlorhydrique, on alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium et on extrait avec de l'éther diéthylique.

On forme finalement le dichlorhydrate et on le reprend dans un mélange de méthanol/acétone.

30        De cette manière, on obtient 250 mg de 1-(2-méthoxy-5-N-pyrrolidino-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine.

Rendement : 6,5 %.

35



### EXEMPLE 70

---

5

Préparation du dichlorhydrate de 1-[2-méthoxy-5-(N-pyrrolidinométhyl)-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

10        Sous argon et à -78°C, on ajoute une solution de 3,2 ml (0,008 mole) de n-butyllithium [2,5 N dans l'hexane] à une solution de 3,8 g (0,008 mole) de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)-éthylène]-méthylamine dans 15 ml de tétrahydrofurane anhydre. On abandonne durant 1 h à -78°C puis on introduit, goutte à goutte, une suspension de 1,47 g (0,008 mole) de bromure de magnésium dans 12 ml de tétrahydrofurane anhydre.

15        On additionne alors goutte à goutte une solution de 1,70 g (0,0088 mole) de N-méthylthiophényl-pyrrolidine dans 8 ml de tétrahydrofurane anhydre. On abandonne le milieu durant 1 h à 20°C puis on le coule dans de l'eau acidifiée par de l'acide chlorhydrique.

20        On alcalinise par de l'hydroxyde de sodium et on extrait avec de l'éther diéthylique.

      On purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice et on élue avec un mélange 50/50 d'acétate d'éthyle/méthanol ce qui fournit le composé désiré sous forme basique (huile jaune; rendement : 47 %).

25        On forme alors le dichlorhydrate par ajout d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique.

      De cette manière, on obtient le dichlorhydrate de 1-(2-méthoxy-5-(N-pyrrolidinométhyl)-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine.  
P.F. : 125 - 130°C

30

### EXEMPLE 71

---

35        Préparation de la 1-[2-méthoxy-5-(2-N-pyrrolidino-éthyl)-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

Sous argon et à  $-78^{\circ}\text{C}$ , on ajoute 5,8 ml ( $10^{-3}$  mole) de tertiobutylolithium [1,7M dans l'hexane] à une solution de 4,7 g ( $10^{-3}$  mole) de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)-éthylène]-méthylamine dans 25 ml de tétrahydrofuranne.

- 5 On agite durant 45 minutes. à  $-78^{\circ}\text{C}$  puis on ajoute 1,6 g ( $12 \cdot 10^{-3}$  mole) de 2-pyrrolidino-1-chloro-éthane.

On laisse le mélange revenir à  $20^{\circ}\text{C}$  puis on chauffe à  $40^{\circ}\text{C}$  pendant 1 heure. On coule dans de l'eau acidifiée par de l'acide chlorhydrique, on alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium et on extrait avec de l'éther diéthylique.

- 10 On purifie ensuite par chromatographie sur gel de silice en éluant avec du méthanol.

De cette manière, on recueille 0,4 g de 1-[2-méthoxy-5-(2-N-pyrrolidino-éthyl)-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 11 %.

15

#### EXEMPLE 72

---

- 20 Préparation du dichlorhydrate de 1-(4-méthoxy-3'-N-pyrrolidinométhyl-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

- 25 A une suspension de 0,39 g (0,016 mole) de magnésium dans 2 ml de tétrahydrofuranne anhydre, placée sous argon, on ajoute goutte à goutte une solution de 3,8 g (0,016 mole) de 3-(N-pyrrolidinométhyl)-bromobenzène dans 8 ml de tétrahydrofuranne anhydre.

- 30 On réalise alors, sous argon, un mélange à partir d'une solution de 5 g (0,01 mole) de 1-(2-méthoxy-5-bromophényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis-(diméthylsilyl)-éthylène]-méthylamine dans 10 ml de tétrahydrofuranne et de 0,16 g de tétrakis(triphénylphosphine) palladium.

On porte ce mélange réactionnel à ébullition puis on y ajoute, goutte à goutte, la solution de dérivé organomagnésien. On chauffe à reflux pendant 1 heure puis on coule le milieu réactionnel dans de l'eau acidifiée par de l'acide chlorhydrique.

- 35 On alcalinise par de l'hydroxyde de sodium et on extrait avec un mélange éther diéthylique/tétrahydrofuranne. On purifie alors par chromatographie sur gel de silice et

on élue avec du méthanol ce qui fournit le composé désiré sous forme basique (huile jaune; rendement : 38 %).

On forme alors le dichlorhydrate par ajout d'acide chlorhydrique dans l'ether diéthylique.

5 De cette manière, on obtient le dichlorhydrate de 1-(4-méthoxy-3'-N-pyrrolidinométhyl-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine  
P.F. : 155 - 200°C

### EXEMPLE 73

---

10

#### Préparation de la 1-(3-méthoxy-1-phényl-pyrazol-4-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

15 Sous argon et à -78°C, on additionne 4,2 ml de n-butyllithium [2,5 N dans l'hexane] à une solution de 2,71 g (0,01 mole) de 4-bromo-3-méthoxy-1-phényl-pyrazole dans 22 ml d'ether diéthylique. On agite durant 1 heure à -78°C puis on ajoute 1,55 g (0,01 mole) de 2-cyano-benzofuranne. On agite durant 30 minutes à -78°C et on laisse la température remonter jusqu'à -30°C.

20 On traite le milieu avec 5 ml d'eau puis on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle et on concentre sous vide. On dilue alors avec 20 ml de méthanol l'huile brune ainsi obtenue puis, à la solution refroidie à 0°C, on additionne 0,6 g (0,015 mole) de borohydrure de sodium.

25 On agite durant 1 heure puis on chasse le méthanol sous vide. On reprend le résidu dans un mélange eau/acétate d'éthyle puis on sèche la phase organique sur sulfate de sodium. On concentre sous vide puis on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle.

De cette manière, on recueille 1,57 g de 1-(3-méthoxy-1-phényl-pyrazol-4-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine sous forme d'huile brun clair.

30 Rendement : 46 %

### EXEMPLE 74

---

35

#### Préparation de la 1-(2-méthoxy-5-[6-(N-pyrrolidinométhyl)-pyridin-3-yl]-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

## a) 3-Bromo-6-(N-pyrrolidinométhyl)-pyridine

5 A la température de 0°C, on ajoute 10 ml de pyrrolidine à de la 3-bromo-6-chlorométhyl-pyridine, on agite durant 20 heures et on reprend par une solution d'hydroxyde de sodium et par de l'éther diéthylique.

On purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 80/20 d'acétate de méthyle/méthanol ce qui fournit 3,5 g de composé désiré sous forme d'huile jaune.

10 De cette manière, on obtient la 3-bromo-6-(N-pyrrolidinométhyl)-pyridine.

Rendement : 33 %

P.F. du dichlorhydrate : 148 °C (acétone/méthanol)

## b) 1-{2-Méthoxy-5-[6-(N-pyrrolidinométhyl)-pyridin-3-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

Ce composé a été obtenu selon la méthode décrite à l'Exemple 62 b.

**EXEMPLE 75**

20

Préparation de l'oxalate de 1-{2-méthoxy-5-[3-(N-pyrrolidino)-propyl]-thièn-3-yl}-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

25

## a) 2-Méthoxy-5-(3-bromopropyl)-thiophène

30 Sous argon et à la température de -78°C, on ajoute 17,5 ml ( $4,4 \cdot 10^{-2}$  mole) de n-butyllithium [2,5N dans l'hexane] à une solution de 5 g ( $4,4 \cdot 10^{-2}$  mole) de 2-méthoxythiophène dans 50 ml de tétrahydrofurane.

On agite durant 1 heure puis on ajoute 17,7 g ( $8,8 \cdot 10^{-2}$  mole) de 1,3-dibromopropane puis on laisse la température revenir à 25°C pendant 2 heures. On isole le produit désiré et on le distille.

De cette manière, on obtient 5,8 g de 2-méthoxy-5-(3-bromopropyl)-thiophène.

35 Rendement : 56 %

P.E. : 110°C (1 mm Hg)

## b) 2-Méthoxy-3-bromo-5-(3-bromopropyl)-thiophène

5 On ajoute 3,5 g ( $2 \cdot 10^{-2}$  mole) de N-bromosuccinimide à une solution de 4,7 g ( $2 \cdot 10^{-2}$  mole) de 2-méthoxy-5-(3-bromopropyl)-thiophène dans 16 ml de tétrachlorure de carbone.

On agite pendant 20 heures puis on filtre l'insoluble. On évapore alors les eaux-mères à sec pour obtenir 7,27 g de 2-méthoxy-3-bromo-5-(3-bromopropyl)-thiophène sous forme d'huile jaune.

10 Rendement : 100 %

## c) Chlorhydrate de 2-méthoxy-3-bromo-5-[3-(N-pyrrolidino)propyl]-thiophène

15 On ajoute 3,1 g ( $1 \cdot 10^{-2}$  mole) de 2-méthoxy-3-bromo-5-(3-bromopropyl)-thiophène à 3 ml de pyrrolidine et on agite le milieu durant 1 heure. On reprend le mélange avec de l'éther diéthylique et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium puis on évapore la phase organique à sec.

20 On forme alors le chlorhydrate par ajout d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique.

De cette manière, on obtient 1,8 g de chlorhydrate de 2-méthoxy-3-bromo-5-[3-(N-pyrrolidino)propyl]-thiophène.

Rendement : 53 %

P.F. : 158 °C

25

## d) Oxalate de 1-[2-méthoxy-5-[3-(N-pyrrolidino)propyl]-thièn-3-yl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine

Ce composé a été obtenu selon la méthode de l'Exemple 59.

30

**EXEMPLE 76**

Préparation de la 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine

35

A une suspension de 3 g (0,0081 mole) de bromhydrate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine dans 30 ml de toluène, on ajoute 0,378 g (0,009 mole) de cyanamide puis on chauffe à reflux pendant 20 heures. On décante le milieu et on élimine la phase toluénique.

5 On reprend le résidu dans de l'hydroxyde de sodium aqueux, on extrait à l'éther diéthylique et on lave à l'eau.

On agite la solution étherée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, on filtre le précipité et on le lave à l'éther diéthylique.

10 On traite ensuite ce précipité avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, on extrait avec de l'éther diéthylique, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre.

De cette manière, on obtient la 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine avec un rendement de 32 %.  
P.F. : 158° C (acétone)

15

#### EXEMPLE 77

20 Préparation du p-toluènesulfonate de 1-(3,5-dichloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine

A une solution de 3,35 g (0,0115 mole) de 1-(3,5-dichloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine dans 12 ml de méthanol, on ajoute 1,43 g (0,0115 mole) d'acide aminoiminométhanesulfonique.

25 On agite le milieu à température ambiante pendant 5 heures puis on évapore le méthanol.

On traite le résidu obtenu au moyen de 10 ml d'hydroxyde de sodium 1 N, on extrait avec de l'éther diéthylique, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre.

30 On dissout le résidu ainsi obtenu dans 50 ml d'éther diéthylique et on agite vigoureusement en présence de 20 ml d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium.

On filtre le précipité formé, on le lave avec de l'eau et avec de l'éther diéthylique puis on le traite par 10 ml d'hydroxyde de sodium 1N contenant 50 ml d'éther diéthylique.

On décante, extrait la phase aqueuse avec de l'éther diéthylique et on concentre pour recueillir 1,7 g de 1-(3,5-dichloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine ce qui représente un rendement de 45 %.

On ajoute alors 0,89 g (0,0047 mole) d'acide p-toluènesulfonique au dérivé de guanidine, ainsi obtenu, dissout dans le minimum d'éthanol puis on filtre le sel formé.

De cette manière, on obtient le p-toluènesulfonate de 1-(3,5-dichloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine.

P.F. : 255°C (éthanol)

10

### EXEMPLE 78

---

#### 15 Préparation du méthanesulfonate de (+)-1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine

##### a) Sulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine

20 A une solution de 2 g (0,0069 mole) de (+)-1-(2-méthoxy-5-chloro)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine dans 10 ml de méthanol, on ajoute 0,86 g (0,0069 mole) d'acide aminoiminométhanesulfonique.

On agite le milieu à température ambiante pendant 20 h puis on évapore le méthanol.

25 On traite ensuite le résidu ainsi formé avec de l'éther diéthylique sec.

De cette manière, on obtient 1,7 g de sulfonate de (+)-1-(2-méthoxy-5-chloro)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine brut avec un rendement de 60 %.

##### 30 b) Méthanesulfonate de (+)-1-(2-méthoxy-5-chloro)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine

35 A une suspension de 0,54 g (0,01 mole) de méthylate de sodium dans 150 ml de tétrahydrofurane sec refroidit à -30°C, on ajoute 2,16 g (0,005 mole) de sulfonate de (+)-1-(2-méthoxy-5-chloro)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine. On laisse la température revenir à 0°C.

On refroidit alors à  $-30^{\circ}\text{C}$ , puis on ajoute de l'acide méthanesulfonique jusqu'à pH acide.

On évapore le tétrahydrofurane à l'aide d'un évaporateur rotatif puis on reprend le résidu formé dans l'acétone au reflux.

5 On filtre l'insoluble puis on filtre le précipité formé dans l'acétone à température ambiante.

De cette manière, on recueille 0,95 g de méthanesulfonate de (+)-1-(2-méthoxy-5-chloro)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine.

Rendement : 45 %

10 P.F. :  $103^{\circ}\text{C}$  (acétone)

$\alpha_D$  :  $1,2^{\circ}$

En utilisant les procédés décrits ci-dessus, on a préparé les dérivés de guanidine suivants :

15

### EXEMPLE 79

20 Préparation du p-toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-[3-(N-pipéridino)propylthio]-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine

25 Sous argon, on chauffe au reflux un mélange de 1,93 g (0,004 mole) de 1-(2-méthoxy-5-[3-(N-pipéridino)propylthio]-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine et de 0,185 g (0,0044 mole) de cyanamide pendant 20 heures dans un mélange de 8 ml de toluène et de 8 ml de n-butanol.

On traite le milieu par une solution d'hydroxyde de sodium 2N et on extrait avec de l'éther diéthylique.

30 On agite alors la phase étherée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate sodique et on filtre le précipité, ce qui fournit 0,7 g de dérivé bicarbonaté (rendement : 62 %).

On traite le solide avec une solution d'hydroxyde de sodium 2N, on extrait avec de l'éther diéthylique, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre.

35 On transforme alors le composé désiré sous forme basique par un équivalent d'acide p-toluènesulfonique dans de l'acétone et on recristallise dans de l'acétate d'éthyle.



De cette manière on obtient le p-toluènesulfonate de 1-{2-méthoxy-5-[3-(N-pipéridino)-propylthio]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté.

P.F. : 118 °C (acétate d'éthyle)

- 5 En suivant le même procédé, on a préparé le dichlorhydrate du composé désiré en traitant la base correspondante par deux équivalents d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique sec, en évaporant et en séchant sur hydroxyde de potassium.

### EXEMPLE 80

---

10

#### Préparation du benzoate de 1-{2-méthoxy-5-[3-(N-pipéridino)-propylsulfoxyde]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine

- 15 On ajoute 0,301 g (0,00055 mole) de monoperoxyphthalate de magnésium en solution dans 3 ml d'eau à une solution de 0,52 g (0,001 mole) de dichlorhydrate de 1-{2-méthoxy-5-[3-(N-pipéridino)propylthio]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine dans 3 ml d'éthanol et on agite le milieu à 50 à 60 °C pendant 2 heures.

- 20 On coule le mélange dans de l'eau, on alcalinise par de l'hydroxyde de sodium 2N et on extrait avec de l'éther diéthylique.

On sèche sur sulfate de sodium et on concentre (rendement : quantitatif).

On transforme alors le composé désiré sous forme basique par un équivalent d'acide benzoïque dans un mélange d'éther diisopropylique / acétone.

- 25 De cette manière, on obtient le benzoate de 1-{2-méthoxy-5-[3-(N-pipéridino)-propylsulfoxyde]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine sous forme cristalline.

P. F. : 204 °C (éther isopropylique / acétone)

### EXEMPLE 81

---

30

#### Préparation du benzoate de 1-{2-méthoxy-5-[3-(N-pipéridino)-propylsulfonyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine

- 35 On ajoute 0,66 g (0,0012 mole) de monoperoxyphthalate de magnésium en solution dans 3 ml d'eau à une solution de 0,52 g (0,001 mole) de dichlorhydrate de 1-

{2-méthoxy-5-[3-(N-pipéridino)-propylthio]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthyl-guanidine dans 3 ml d'éthanol et on chauffe à 50-60 °C pendant 2 heures.

On coule le milieu dans de l'eau, on alcalinise avec de l'hydroxyde de sodium 2N et on extrait avec de l'éther diéthylique.

5 On sèche sur sulfate de sodium et on concentre (rendement : quantitatif).

On transforme alors le composé désiré sous forme basique par un équivalent d'acide / benzoïque dans un mélange d'éther diisopropylique / acétone.

De cette manière, on obtient le benzoate de 1-{2-méthoxy-5-[3-(N-pipéridino)-propylsufonyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine.

10 P.F. : 163 °C (éter diisopropylique / acétone)

### EXEMPLE 82

---

15

Préparation du benzoate de 1-[2-méthoxy-5-(4-azido-butyl)-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine

20 On agite durant 4 heures à température ambiante 0,61 g ( $4,88 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acide aminoiminométhanesulfonique à une solution de 1,71 g ( $4,88 \cdot 10^{-3}$  mole) de 1-[2-méthoxy-5-(4-azido-butyl)-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylamine dans 15 ml de méthanol et on agite durant 4 heures à température ambiante.

On évapore le méthanol, traite le milieu avec une solution d'hydroxyde de sodium et extrait avec de l'éther diéthylique.

25 On agite la phase étherée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate sodique et on filtre le précipité formé.

On traite ce solide blanc avec de l'hydroxyde de sodium et on extrait avec de l'éther diéthylique.

On fait alors réagir alors la base obtenue avec 1 équivalent d'acide benzoïque.

30 De cette manière on obtient le benzoate de 1-[2-méthoxy-5-(4-azidobutyl)-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté.

P.F. : 100 °C (acétone / éther diisopropylique)

35

**EXEMPLE 83**

5

**Préparation du carbonate de (+)-1-(3-méthoxy-4'-N-pyrrolidinométhyl-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine**

- 10 Sous argon, on agite durant 20 heures, 4,54 g (0,006 mole) de ditosylate de (+)-1-(3-méthoxy-4'-N-pyrrolidinométhyl-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine avec 0,28 g (0,0066 mole) de cyanamide dans 18 ml de dioxane.

On concentre sous vide puis sous haut vide en présence d'oxyde phosphorique jusqu'à poids constant (4,8 g).

- 15 A une solution de 2,4 g du dérivé guanidino, sous forme brute, ainsi formé, dans 12 ml de méthanol, on ajoute, goutte à goutte, sous argon et à -42 °C, 6 ml (0,006 mole) d'une solution 1M de méthylate sodique.

On agite durant 15 minutes à -42 °C puis on ajoute 18 ml d'une solution saturée de bicarbonate sodique et on laisse remonter la température jusqu'à l'ambiante.

- 20 On évapore le méthanol, ajoute de l'éther diéthylique, du tétrahydrofurane et du dichlorométhane et on agite durant environ 15 heures.

On filtre le solide formé, on le lave à l'eau puis à l'éther diéthylique et on le recrystallise dans un mélange eau / acétone.

- 25 De cette manière, on obtient le carbonate de (+)-1-(3-méthoxy-4'-N-pyrrolidinométhyl-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine  
P.F. : 125 °C (eau / acétone)  
 $\alpha_D^{20} = + 34,4^\circ$  (c = 0,5, méthanol)  
D

- 30 p-Toluènesulfonate de (+)-1-(3,5-dichlorophényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 84)  
P.F. : 255°C (isopropanol)  
 $\alpha_D : + 26,1^\circ$  (c = 1 %, méthanol)

- 35 p-Toluènesulfonate de (-)-1-(3,5-dichloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 85)  
P.F. : 255°C (isopropanol)  
 $\alpha_D : - 27,8^\circ$  (c = 1%, méthanol)

- 5 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(7-chloro-2-benzofuryl)-  
méthylguanidine (Exemple 86)  
Rendement : 30 %  
P.F. : 242°C (éthanol)
- 10 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(7-méthyl-2-benzofuryl)-  
méthylguanidine (Exemple 87)  
Rendement : 32 %  
P.F. : 240°C (éthanol)
- 15 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(5,7-dichloro-6-méthyl-  
2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 88)  
Rendement : 23 %  
P.F. : 190°C (éthanol / eau)
- 20 p-Toluènesulfonate de 1-(3-chloro-4-méthyl-phényl)-1-(2-benzofuryl)-  
méthylguanidine (Exemple 89)  
Rendement : 42 %  
P.F. : 130°C (isopropanol)
- 25 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(7-phényl-2-benzofuryl)-  
méthylguanidine (Exemple 90)  
Rendement : 45 %  
P.F. : 208°C (éthanol)
- 30 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(5-isopropyl-6-méthyl-7-  
chloro-2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 91)  
Rendement : 30 %  
P.F. : > 260°C (éthanol)
- 35 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(5-isopropyl-6-méthyl-2-  
benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 92)  
Rendement : 20 %  
P.F. : 251°C (éthanol)

- p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(5-phényl-2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 93)  
Rendement : 49 %  
P.F. : 220°C (éthanol / méthanol)
- 5 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(5-benzyl-2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 94)  
Rendement : 39 %  
P.F. : 204°C (éthanol)
- 10 p-Toluènesulfonate de 1-naphtyl-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 95)  
Rendement : 43 %  
P.F. : 222°C (éthanol)
- 15 Méthanesulfonate de (-)-1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 96)  
P.F. : 105°C (acétone)  
 $\alpha_D$  : -1,4°
- 20 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(6-méthyl-2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 97)  
Rendement : 35 %  
P.F. : 190°C (acétone)
- 25 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(4-chloro-2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 98)  
Rendement : 34 %  
P.F. : 260°C (éthanol)
- 30 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-{5,6,7,8-tétrahydronaphto [2,3-b]-2-furannyl}-méthylguanidine (Exemple 99)  
Rendement : 26 %  
P.F. : 150°C (méthanol)
- 35 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-phénylsulfonyl-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 100)

Rendement : 66 %

P.F. : 206°C (éthanol)

5 p-Toluènesulfonate de 1-[2-méthoxy-4-(N-phényl-N-méthylamino-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 101)

Rendement : 31 %

P.F. : 130°C (acétate d'éthyle / méthanol)

10 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 102)

Rendement : 35 %

P.F. : 207°C (isopropanol / méthanol)

15 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-fluoro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 103)

Rendement : 34 %

P.F. : 186°C (éthanol)

20 p-Toluènesulfonate de 1-(4-méthoxy-3-pyridyl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 104)

Rendement : 12 %

P.F. : 151°C (chloroforme)

25 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-3-pyridyl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 105)

Rendement : 49 %

P.F. : 204°C (éthanol)

30 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthylthio-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 106)

Rendement : 30 %

P.F. : 222°C (éthanol)

35 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-4-méthyl-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 107)

Rendement : 36 %

P.F. : 206°C (éthanol)

1-(2-Hydroxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 108)

Rendement : 49 %

5

P.F. : 193°C (éthanol)

p-Toluènesulfonate de 1-(2-éthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 109)

Rendement : 35 %

10

P.F. : 226,5°C (éthanol)

p-Toluènesulfonate de 1-(2-isopropoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 110)

Rendement : 27 %

15

P.F. : 166°C (isopropanol)

p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 111)

Rendement : 26 %

20

P.F. : 195°C (isopropanol)

p-Toluènesulfonate de 1-(3-diméthylamino-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 112)

Rendement : 23 %

25

P.F. : 222°C (éthanol)

p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-3-thiényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 113)

Rendement : 20 %

30

P.F. : 200°C (acétone)

p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-phénoxy-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 114)

Rendement : 32 %

35

P.F. : 208°C (éthanol)

- p-Toluènesulfonate de 1-(2,5-diméthoxyphényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 115)  
Rendement : 37 %  
P.F. : 185°C (isopropanol)
- 5 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-méthyl-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 116)  
Rendement : 37 %  
P.F. : 177°C (éthanol)
- 10 p-Toluènesulfonate de 1-(2-méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(1-méthyl-2-indolyl)-méthylguanidine (Exemple 117)  
P.F. : 230°C (éthanol)
- 15 p-Toluènesulfonate de 1-(4-méthoxy-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 118)  
P.F. : 248 °C (éthanol)
- 20 p-Toluènesulfonate de 1-[(2-méthoxy-5-phényl)-pyridin-3-yl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 119)  
P.F. : 225 °C (isopropanol)
- 25 p-Toluènesulfonate de 1-[2-méthoxy-5-(4-bromo-phényl)-pyridin-3-yl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 120)  
P.F. : 160 °C (éthanol)
- 30 p-Toluènesulfonate de 1-(4-méthoxy-4'-chloro-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 121)  
P.F. : 220 °C (acétone)
- 35 p-Toluènesulfonate de 1-(4-méthoxy-4'-méthyl-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 122)  
P.F. : 240 °C (acétone)
- 35 p-Toluènesulfonate de 1-[2-méthoxy-5-(2-pyridino)-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 123)



P.F. : 203 °C (éthanol)

Dioxalate de 1-[2-méthoxy-5-(3-(pyridino)-phényl)-1-(2-benzofuryl)-  
méthylguanidine (Exemple 124)

5 P.F. : 160 °C (éthanol)

Sesquioxalate de 1-[2-méthoxy-5-(4-pyridino)-phényl]-1-(2-benzofuryl)-  
méthylguanidine (Exemple 125)

10 P.F. : 192 °C (éthanol / méthanol)

p-Toluènesulfonate de 1-(4-méthoxy-biphényl-3-yl)-1-(5, 6-tetraméthylène-2-  
benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 126)

P.F. : 169 °C (acétone)

15 p-Toluènesulfonate de 1-(4-méthoxy-5'-chloro-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-  
méthylguanidine (Exemple 127)

P.F. : 240 °C (acétone)

20 Fumarate de 1-[(3-méthoxy-1-phényl)-pyrazol-4-yl]-1-(2-benzofuryl)-  
méthylguanidine hémihydraté (Exemple 128)

P.F. : 140 °C (acétone)

p-Toluènesulfonate de 1-[2-méthoxy-5-(4-pyridino)-phényl]-1-(7-fluoro-2-  
benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 129)

25 P.F. : 247 °C (éthanol)

p-Toluènesulfonate de 1-[2-méthoxy-5-(4-pyridino)-phényl]-1-(4-phényl-2-  
benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 130)

P.F. : 217 °C (éthanol)

30 p-Toluènesulfonate de 1-[2-méthoxy-5-(4-pyridino)-phényl]-1-(7-éthyl-2-  
benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 131)

P.F. : 260 °C (acétone / méthanol)

35 p-Toluènesulfonate de 1-[2-méthoxy-5-[3-(diméthylamino)-propyl]-phényl]-1-(2-  
benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 132)

- Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[3-(N-pyrrolidino)-propyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 133)  
P.F. : 105 °C (acétone / eau)
- 5 Di-p-toluènesulfonate de 1-[2-méthoxy-5-(4-pyridino)-phényl]-1-(4-éthyl-2-benzofuryl)-méthylguanidinedihydraté (Exemple 134)  
P.F. : 143 °C (acétone / éther diéthylique)
- 10 p-Toluènesulfonate de 1-(4,5'-diméthoxy-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 135)  
P.F. : 194 °C (acétone)
- 15 p-Toluènesulfonate de 1-[2-méthoxy-5-(4-pyridino)-phényl]-1-(4-fluoro-2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 136)  
P.F. : 185 °C (acétone / éthanol)
- 20 p-Toluènesulfonate de 1-[2-méthoxy-5-[2-(3-pyridino)-éthyl]-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 137)  
P.F. : 75 °C (acétate d'éthyle)
- 25 Dioxalate de 1-[2-méthoxy-5-[4-(N-pyrrolidino)-butyl]-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 138)  
P.F. : 134 °C - 145 °C (acétone / acétate d'éthyle)
- 1-[2-méthoxy-5-[5-(N-pyrrolidino)-pentyl]-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 139)  
P.F. : 115 °C (isopropanol / acétone)
- 30 1-[2-méthoxy-5-[4-(N-pipéridino)-butyl]-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 140)
- 1-[2-méthoxy-5-[4-(di-n-propylamino)-butyl]-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 141)
- 35 p-Toluènesulfonate de 1-[2-méthoxy-5-(3-méthyl-pyridin-4-yl)-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 142)

P.F. : 230 °C

p-Toluènesulfonate de 1-(4-méthoxy-4', 6'-dichloro-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 143)

5 P.F. : 260 °C (méthanol)

Benzoate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(N-hexaméthylèneimino)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 144)

P.F. : 135 °C (acétone / diisopropyléther)

10

Benzoate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(N-benzyl-N-méthyl)-amino]-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 145)

P.F. : 108 °C (acétone / diisopropyléther)

15

Oxalate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(N-morpholino)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine monohydraté (Exemple 146)

P.F. : 136 °C (éthanol / méthanol)

20

Benzoate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(4-méthyl-pipéridin-1-yl)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 147)

P.F. : 94 °C (acétone / diisopropyléther)

25

Benzoate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(2, 6-diméthyl-pipéridin-1-yl)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 148)

P.F. : 163 °C (acétone / diisopropyléther)

30

Benzoate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(2,3-dihydro-pyridin-1-yl)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 149)

P.F. : 120 °C (acétone / diisopropyléther)

35

Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[6-(N-pyrrolidino)-hexyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine sesquihydraté (Exemple 150)

P.F. : 140 °C

- Benzoate de (+)-1-{2-méthoxy-5-[4-(4-benzyl-pipéridin-1-yl)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 151)  
P.F. : 110°C
- 5 Benzoate de (+)-1-{2-méthoxy-5-[4-(N-hexaméthylèneimino)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 152)  
P.F. : 112 °C (acétone / diisopropyléther)
- 10 Benzoate de 1-{2-méthoxy-5-[4-[(N-éthyl-N-isopropyl)-amino]-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 153)  
P.F. : 130 °C (acétone / diisopropyléther)
- 15 Benzoate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(4-phényl-pipérazin-1-yl)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 154)  
P.F. : 95 °C (acétone / diisopropyléther)
- 20 Benzoate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(4-cyclohexyl-pipérazin-1-yl)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine monohydraté (Exemple 155)  
P.F. : 80 °C
- 25 Benzoate de 1-(4-méthoxy-4'-diméthylamino-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 156)  
P.F. : 154 °C (acétone / acétate d'éthyle)
- 30 Fumarate de 1-{3-[4-(N-hexaméthylèneimino)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hydraté (Exemple 157)  
P.F. : 175 °C (éthanol)  
Fumarate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(1-pyrazolyl)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 158)  
P.F. : 110 °C (acétone)
- 35 Benzoate de 1-{2-méthoxy-5-(N-pyrrolidinométhyl)-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 159)  
P.F. : 90 °C

Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[4-[4-(2-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 160)  
P.F. : 112 °C (acétone / eau)

5 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[4-[4-(4-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 161)  
P.F. : 150 °C (acétone / eau)

10 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(N-pyrrolidino)-butyn-1-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 162)  
P.F. : 138 °C (acétone / eau)

15 Benzoate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(1-imidazolino)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 163)  
P.F. : 160 °C (acétone)

20 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[4-[4-(4-chloro-phényl)-pipérazin-1-yl]-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 164)  
P.F. : 150 °C (acétone / eau)

Carbonate de 1-(4-méthoxy-3'-N-pyrrolidinométhyl-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 165)  
P.F. : 144 °C (acétone / eau)

25 Benzoate de (-)-1-{2-méthoxy-5-[4-(N-hexaméthylèneimino)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 166)  
P.F. : 125 °C (acétone / diisopropyléther)

30 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 167)  
P.F. : 114 °C (acétone / eau)

35 Carbonate de 1-(4-méthoxy-4'-N-pyrrolidinométhyl-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 168)  
P.F. : 142 °C (acétone / eau)

- Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[4-[4-(2-méthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 169)  
P.F. : 134 °C (acétone / eau)
- 5 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(2-hydroxyméthyl-pipéridin-1-yl)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 170)  
P.F. : 110 °C (acétone / eau)
- 10 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[4-[4-(4-méthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 171)  
P.F. : 144 °C (acétone / eau)
- 15 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(4-diphénylméthyl-pipérazin-1-yl)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 172)  
P.F. : 135 °C (acétone / eau)
- 20 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[3-(N-pipéridino)-propoxy]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 173)  
P.F. : 124 °C (acétone / eau)
- Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[4-[4-(2-pyridino)-pipérazin-1-yl]butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 174)  
P.F. : 117 °C (acétone / eau)
- 25 Benzoate de 1-{2-méthoxy-5-[4-[6-N-(1.3.3.-triméthyl-6-azabicyclo [3.2.1]octyl)]-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 175)  
P.F. : 144 °C (acétate d'éthyle)
- Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(4-cyclopropyl-pipérazin-1-yl)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine monohydraté (Exemple 176)  
30 P.F. : 128 °C (acétone / eau)
- Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[4-[4-(3-méthyl-phényl)-pipérazin-1-yl]-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 177)  
P.F. : 143 °C (acétone / eau)
- 35

- Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-{4-[(N-méthyl-N-n-butyl)-amino]-butyl}-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 178)  
P.F. : 75 °C (acétone / eau)
- 5 Benzoate de 1-{2-méthoxy-5-{4-[(N-benzyl-N-isopropyl)-amino]-butyl}-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 179)  
P.F. : 114 °C (acétate d'éthyle)
- 10 Benzoate de 1-{2-méthoxy-5-{4-[(N-éthyl-N-isopropyl)-amino]-butyl}-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 180)  
P.F. : 130 °C (acétone / diisopropyléther)
- 15 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-(N-hexaméthylèneimino-méthyl)-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 181)  
P.F. : 138 °C (acétone / eau)
- 20 Carbonate de 1-{4-méthoxy-3-N-pyrrolidinométhyl-biphényl-3-yl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 182)
- 25 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[10-(N-pyrrolidino)-décyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 183)  
P.F. : 100 °C (eau / acétone)
- 25 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-{4-[(N-n-propyl-N-isopropyl)-amino]-butyl}-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 184)  
P.F. : 98 °C (acétone / eau)
- 30 Sesquioxalate de 1-{2-méthoxy-5-{4-(N-tertiobutylamino)-butyl}-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 185)  
P.F. : 194 °C (méthanol)
- 35 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[5-(N-pyrrolidinométhyl)-thièn-2-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 186)  
P.F. : 150 °C (acétone / eau)

Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[(N-éthyl-N-isopropyl)-aminométhyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 187)

5 p-Toluènesulfonate de 1-(4-méthoxy-6'-chloro-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 188)  
P.F. : 250 °C (acétone)

10 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[4-[4-(3-méthoxy-phényl)-pipérazin-1-yl]-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 189)  
P.F. : 135 °C (acétone / eau)

15 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[2-(2-pyridino)-éthén-1-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 190)  
P.F. : 122 °C (acétone / eau)

Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[2-(2-pyridino)-éthyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 191)  
P.F. : 108 °C (acétone / eau)

20 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[2-(4-pyridino)-éthyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine hémihydraté (Exemple 192)  
P.F. : 110 °C (acétone / eau)

25 Carbonate de 1-{4-méthoxy-4'-[2-(N-pyrrolidino)-éthoxy]-biphényl-3-yl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 193)  
P.F. : 137 °C (eau / acétone)

30 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[4-(NN-di-n-butylamino)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 194)  
P.F. : 99 °C (eau / acétone)

35 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[4-N-(3-azabicyclo [3.2.1]-3-octyl)-butyl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 195)  
P.F. : 104 °C (eau / acétone)



- Carbonate de 1-[2-méthoxy-5-(1-N-pyrrolidino-1-cyclohexyl)-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 196)  
P.F. : 113 °C (eau / acétone)
- 5 Carbonate de 1-[4-méthoxy-4'-(1-N-pyrrolidino-1-cyclohexyl)-biphényl-3-yl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 197)  
P.F. : 125 °C (eau / acétone)
- 10 Carbonate de 1-[2-méthoxy-5-[2-(N-pyrrolidino)-2-propyl]-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 198)  
P.F. : 95 °C (eau / acétone)
- 15 p-Toluènesulfonate de 1-[2-méthoxy-5-[6-(N-pyrrolidinométhyl)-pyridin-3-yl]-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 199)  
P.F. : 170 °C
- 20 Carbonate de 1-[2-méthoxy-5-[2-(N-pyrrolidinométhyl)-thiazol-5-yl]-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 200)  
P.F. : 135 °C (eau / acétone)
- Carbonate de 1-[2-méthoxy-5-[4-(tertobutylamino)-butyl]-phényl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 201)  
P.F. : 78 °C (eau / acétone)
- 25 Carbonate de 1-[4-méthoxy-4'-N-tertobutylaminométhyl-biphényl-3-yl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 202)  
P.F. : 128 °C (eau / acétone)
- Carbonate de 1-[4-méthoxy-4'-[N-(3-azabicyclo[3.2.1]-3-octyl)-méthyl]-biphényl-3-yl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 203)  
30 P.F. : 155 °C (eau / acétone)
- Carbonate de 1-[4-méthoxy-4'-(2-pyridino)-biphényl-3-yl]-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 204)  
P.F. : 158 °C (eau / acétone)
- 35

Carbonate de 1-{4-méthoxy-2-[4-(N-pyrrolidino)-butyl]-thièn-3-yl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 205)

- 5 Carbonate de 1-{2-méthoxy-5-[1-(N-pyrrolidinométhyl)-pyrazol-3-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-méthylguanidine (Exemple 206)

### EXEMPLE 207

10

Préparation du p-toluènesulfonate de 3-(2,4-dichloro-benzyl)-1-[(5-isopropyl-6-méthyl-2-benzofuryl) (3-chloro-6-méthoxy-phényl) méthyl] guanidine

15

- a) 1-[(5-isopropyl-6-méthyl-2-benzofuryl) (3-chloro-6-méthoxy-phényl) méthyl] cyanamide

20

A une solution de 1,2 g ( $3,5 \times 10^{-3}$  mole) de 1-[(5-isopropyl-6-méthyl-2-benzofuryl) (3-chloro-6-méthoxy-phényl) méthyl] amine dans 14 ml d'éther diéthylique sec, on ajoute 0,49 g ( $4,63 \times 10^{-3}$  mole) de bromure de cyanogène en solution dans 4 ml d'éther diéthylique sec.

On agite alors à température ambiante pendant 20 heures. On filtre le précipité formé, lave deux fois à l'éther diéthylique sec et concentre le filtrat.

De cette manière, on obtient 0,75 g de 1-[(5-isopropyl-6-méthyl-2-benzofuryl) (3-chloro-6-méthoxy-phényl) méthyl] cyanamide

25

- b) 3-(2,4-Dichloro-benzyl)-1-[(5-isopropyl-6-méthyl-2-benzofuryl) (3-chloro-6-méthoxy-phényl) méthyl] guanidine

30

On dissout le dérivé de cyanamide, obtenu précédemment, dans 20 ml de toluène sec. On ajoute 1,07 g ( $5 \times 10^{-3}$  mole) de chlorhydrate de 2,4-dichloro-benzylamine et on porte au reflux durant 48 heures. On évapore le toluène, lave le résidu à l'éther diéthylique sec et traite le milieu obtenu par de l'hydroxyde de sodium 1N.

35

On sature avec du chlorure de sodium et on extrait trois fois avec un mélange d'éther diéthylique / tétrahydrofurane puis on sèche sur sulfate de sodium et on concentre.

On purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 90/8/2 de chloroforme / éthanol / acide acétique.

On traite l'acétate récupéré par de l'hydroxyde de sodium 1N, on extrait avec un mélange d'éther diéthylique / tétrahydrofurane, on sèche sur sulfate de sodium et on concentre.

De cette manière, on recueille 0,38 g de 3-(2,4-dichloro-benzyl)-1-[(5-isopropyl-6-méthyl-2-benzofuryl) (3-chloro-6-méthoxy-phényl) méthyl] guanidine sous forme de base

Rendement : 41 %

c) p-Toluènesulfonate de 3-(2,4-dichloro-benzyl)-1-[(5-isopropyl-6-méthyl-2-benzofuryl) (3-chloro-6-méthoxy-phényl) méthyl] guanidine

On traite le dérivé de guanidine sous forme basique, obtenu précédemment, au moyen d'un équivalent d'acide p-toluènesulfonique dans un minimum d'éthanol. On filtre ensuite le tosylate formé.

De cette manière, on obtient le p-toluènesulfonate de 3-(2,4-dichloro-benzyl)-1-[(5-isopropyl-6-méthyl-2-benzofuryl) (3-chloro-6-méthoxy-phényl) méthyl] guanidine

P.F. : 155°C (éthanol)

En suivant le même procédé que décrit précédemment, on a préparé les composés suivants :

p-Toluènesulfonate de 3-(2,4-dichloro-benzyl)-1-[(2-benzofuryl) (3-chloro-6-méthoxy-phényl) méthyl] guanidine

P.F. : 190°C (isopropanol) (Exemple 208)

p-Toluènesulfonate de 3-(2,4-diméthyl-benzyl)-1-[(2-benzofuryl) (3-chloro-6-méthoxy-phényl)méthyl] guanidine (Exemple 209)

P.F. : 168°C (éthanol)

p-Toluènesulfonate de 3-(2,4-dichloro-β-phényl)-1-[(2-benzofuryl)(3-chloro-6-méthoxy-phényl) méthyl] guanidine (Exemple 210)

P.F. : 194°C (éthanol)

Hémifumarate de 3-(2,4-dichloro-benzyl)-1-[(2-benzofuryl) (3,5-dichloro-phényl)  
méthyl] guanidine (Exemple 211)  
P.F. : 157°C (méthanol)

5 p-Toluènesulfonate de 3-benzhydryl-1-[(2-benzofuryl) (3,5-dichloro-phényl)  
méthyl] guanidine (Exemple 212)  
P.F. : 205°C (acétone)

10 p-Toluènesulfonate de 3-(2,4-dichloro-benzyl)-1-[(2-benzofuryl) (3-chloro-6-  
méthoxy-phényl) méthyl] guanidine (Exemple 213)  
P.F. : 155°C (éthanol)

15 p-Toluènesulfonate de 3-(2,4-dichloro-benzyl)-1-[(5,6-tétraméthylène-2-  
benzofuryl)(4-méthoxybiphényl-3-yl)-méthyl]guanidine (Exemple 214)  
P.F. : 192°C (acétone)

20 p-Toluènesulfonate de 3-(2,4-dichloro-benzyl)-1-[(2-benzofuryl)(4-méthoxy-  
biphényl-3-yl)-méthyl]guanidine (Exemple 215)  
P.F. : 202°C (acétone)

p-Toluènesulfonate de 3-(2,4-dichloro-benzyl)-1-[(2-benzofuryl)(4-méthoxy-2', 4'-  
dichloro-biphényl-3-yl)-méthyl]guanidine (Exemple 216)  
P.F. : 220°C (méthanol)

## 25 **EXEMPLE 217**

Selon des techniques pharmaceutiques connues, on a préparé des gélules  
contenant les ingrédients suivants :

30

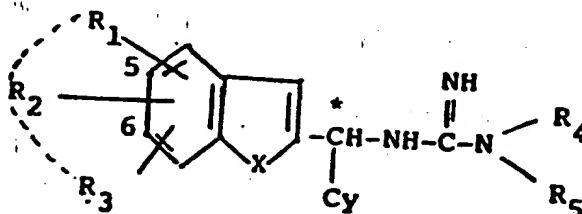
<u>Ingrédients</u>	<u>Mg</u>
Dérivé de méthylguanidine de l'invention	1
35 Lactose	<u>99</u> 100

# REVENDECATIONS

5

1. Dérivés de méthylguanidine de formule générale :

10



dans laquelle :

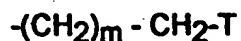
L'astérisque indique un carbone asymétrique,


15 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, un halogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou benzyle ou R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, pris ensemble avec les atomes de carbone situés en positions 5 et 6 forment un cycle hydrocarboné en C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>.

20 R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents, représentent :

- l'hydrogène
- un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>
- un groupement benzhydryle
- 25 - un groupement aralkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupements alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, groupements alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou groupements trifluorométhyles,
- un groupement alkyle substitué de formule :

30



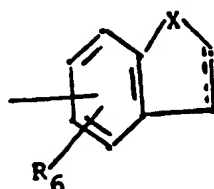
dans lequel T représente un groupement -OT<sub>1</sub> dans lequel T<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et m représente 0 à 3.

35

Cy représente :

- un groupement hétérocyclique ou 2,3-dihydro-hétérocyclique de formule générale :

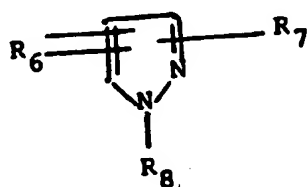
5



(A)

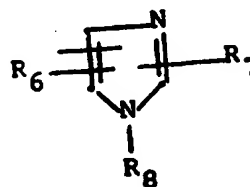
- 10 - un groupement pyrazolyle ou imidazolyle de formule générale :

15



(B)

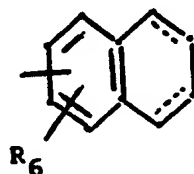
ou



(B')

- un groupement naphthyle, dihydro- ou tétrahydronaphtyle de formule générale :

20

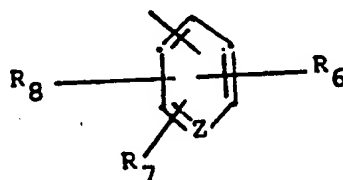


(C)

25

- un groupement phényle ou 2-, 3- ou 4- pyridyle de formule générale :

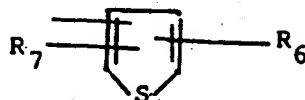
30



(D)

- un groupement thiényle de formule générale :

5



(E)

dans lesquelles

10

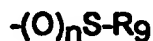
Z représente un groupement = N- ou = CH-

R<sub>6</sub> représente :

15

- a) l'hydrogène ou un halogène
- b) un groupement hydroxy, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, phénoxy ou alkoxyméthoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>
- c) un groupement de formule :

20



(F)

dans lequel R<sub>9</sub> représente un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, thiényle, pyridyle, thiazolyle, thiadiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle ou phényle éventuellement substitué par un ou deux halogènes ou par un ou deux groupements alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et n représente 0, 1 ou 2

25

- d un groupement phényle éventuellement substituée par un ou deux atomes d'halogène ou par un ou deux groupements alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

30

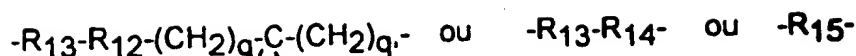
- e) un groupement alkylamino de formule générale :



(G)

dans laquelle Gr représente un groupement de formule :

35



5

dans laquelle :

$R_{12}$  représente une liaison simple ou un groupement

10

$-O-$ ,  $-(O)_nS-$ ,  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}NH-$  dans lequel  $n$  a la même signification que précédemment  
 $R_{13}$  représente une liaison simple ou un groupement phényle, thiényle, pyridyle, thiazolyle, thiadiazolyle, imidazolyle ou pyrazolyle

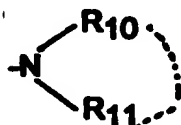
$R_{14}$  représente une liaison simple ou un groupement  $-SO_2$ .

15

$R_{15}$  représente un radical alkényle, linéaire ou ramifié, en  $C_2-C_{10}$  ou alkynyle, linéaire ou ramifié en  $C_2-C_{10}$ ,  $W$  et  $W_1$ , identiques ou différents, représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1-C_4$  ou  $W$  et  $W_1$ , lorsqu'ils sont pris ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés, forment un cycle hydrocarboné saturé en  $C_3-C_8$

20

$q$  et  $q'$  sont tels que leur somme représente un nombre de 0 à 9, et dans laquelle  $Am$  représente un groupement de formule :



(H)

25

dans laquelle :

$R_{10}$  représente l'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1-C_4$  ou un radical benzyle et  $R_{11}$  représente un radical alkyle en  $C_1-C_4$ , un radical phényle ou un radical benzyle ou  $R_{10}$  et  $R_{11}$ , lorsqu'ils sont pris ensemble, forment une chaîne alkylène, linéaire ou ramifiée, en  $C_3-C_{10}$  éventuellement substituée par un groupement carboxylique, alkoxy- carbonyle en  $C_2-C_5$ , hydroxyalkyle en  $C_2-C_4$  ou benzyle ou par un ou plusieurs alkyles en  $C_1-C_5$

30

ou  $Am$  représente un groupement pyrrolyle, pyridyle, pyrazolyle, morpholinyle, dihydropyridyle, tetrahydropyridyle, quinuclidinyle, imidazolinyle, imidazolyle, 3-

35



aza-bicyclo [3.2.1] octyle, 6-aza-bicyclo [3.2.1] octyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ou 3-aza-bicyclo [3.2.2 nonyle]

ou Am représente un groupement pipérazinyle de formule :

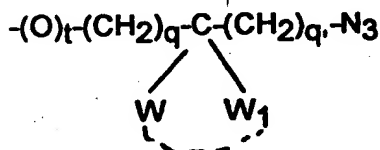
5



10 dans lequel R<sub>16</sub> représente l'hydrogène, un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, phényle, tolyle, méthoxyphényle, halophényle, diphenylméthyle, benzyle ou pyridyle

e) un groupement azido de formule :

15



dans laquelle t représente zéro ou 1 et W, W<sub>1</sub>, q et q' ont la valeur indiquée

20

R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, identiques ou différents, représentent l'hydrogène, un halogène, un groupement hydroxyle, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, phényle, phénoxy, alkoxyméthoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou un groupement de formule (H) ou (F) ci-dessus, les liaisons en pointillés indiquant que la présence d'une liaison est facultative.

25

X représente - O -, - S -, >NH, >N - alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou >N-phényle, sous forme de mélange d'énantiomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Dérivés de méthylguanidine selon la Revendication 1, caractérisés en ce que :

30

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents représentent le chlore, un radical méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy ou R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment avec les atomes de carbone situés respectivement en positions 5 et 6, un cycle hydrocarboné en C<sub>6</sub>,

35

R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>, identiques ou différents représentent un groupement méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, dodécyle, benzyle, monofluoro-, monochloro-, monométhyl-, monométhoxy- ou mono-trifluorométhyl-benzyle, difluoro-, dichloro-, diméthyl-, diméthoxy- ou bis-trifluorométhyl- benzyle, 3-carboxypropyle ou 3-éthoxycarbonyl-propyle.

5 Cy représente un groupement dichlorophényle, fluoro-méthoxy-phényle, chloro-méthoxy-phényle, bromo-méthoxy-phényle, iodo-méthoxy-phényle, chloro-méthyl-phényle, (N-méthyl-N-phényl-amino)-méthoxy-chloro-phényle, phénylsulfonyl-méthoxy-phényle, chloro-méthyl-méthoxy-phényle, diméthoxyphényle, phénoxy-méthoxy-phényle, chloro-éthoxy-phényle, chloro-isopropoxy-phényle, chloro-méthoxyméthoxy-phényle, hydroxy-chloro-phényle, bromo-diméthylamino-phényle, méthoxy-pyridyle, chloro-méthoxy-pyridyle, chloro-méthyl-thiophényle, méthoxy-thiényl, chloro-méthoxy-thiényl, méthoxy-imidazolyle, R<sub>6</sub>-phényle, R<sub>6</sub>-méthoxy-phényle, R<sub>6</sub>-éthoxy-phényle, R<sub>6</sub>-isopropoxy-phényle, R<sub>6</sub>-méthoxy-pyridyle, R<sub>6</sub>-méthoxy-thiényl, R<sub>6</sub>-méthoxy-imidazolyle ou R<sub>6</sub>-méthoxy-pyrazolyle dans lesquels R<sub>6</sub> est autre qu'hydrogène.

X représente le groupement  $\text{>N-méthyle}$ .

15 3. Dérivés de méthylguanidine selon la Revendication 1 ou 2 caractérisés en ce que X représente -O-

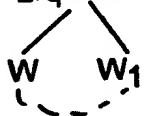
4. Dérivés de méthylguanidine selon une des Revendications 1 à 3 caractérisés en ce que Cy représente un groupement phényle de formule (D)

20

5. Dérivés de méthylguanidine selon une des Revendications 1 à 4 caractérisés en ce que Cy représente un groupement phényle de formule (D) dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, qui sont différents, représentent l'hydrogène ou le groupement méthoxy et R<sub>6</sub> représente un groupement

25

-R'<sub>13</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-C-(CH<sub>2</sub>)<sub>q'</sub>-Am dans lequel Am, W, W<sub>1</sub>, q et q' ont la même

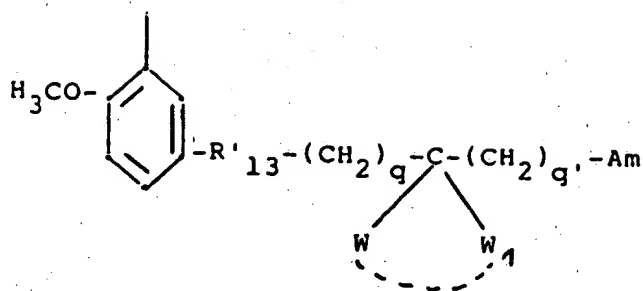


30

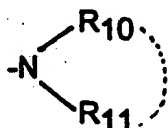
signification que dans la Revendication 1 et R'<sub>13</sub> représente un groupement phényle, thiényl, pyridyle, thiazolyle, thiadiazolyle, imidazolyle ou pyrazolyle.

6. Dérivés de méthylguanidine selon la Revendication 5 dans laquelle Cy représente un groupement phényle de formule :

35



10 dans laquelle  $R'_{13}$ ,  $q$ ,  $q'$ ,  $W$  et  $W_1$  ont la même signification que dans la Revendication 5 et  $Am$  représente un groupement amino de formule :



dans laquelle  $R_{10}$  et  $R_{11}$ , pris ensemble, forment une chaîne alkylène, linéaire ou ramifiée en  $C_3-C_{10}$  éventuellement substituée par un groupement carboxylique, alkoxycarbonyl en  $C_2-C_5$ , hydroxyalkyle en  $C_2-C_4$  ou benzyle

ou  $Am$  représente un groupement pyrrolyle, pyridyle, pyrazolyle, morpholinyle, dihydropyridyle, tétrahydropyridyle, quinuclidinyle, imidazolinyne, imidazolyle, 3-aza-bicyclo [3.2.1] octyle, 6-aza-bicyclo [3.2.1] octyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyles en  $C_1-C_4$ , ou 3-aza-bicyclo [3.2.2] nonyle

20 ou  $Am$  représente un groupement pipérazinyle de formule :



dans lequel  $R_{16}$  représente l'hydrogène, un groupement alkyle en  $C_1-C_4$ , cycloalkyle en  $C_3-C_6$ , phényle, toyle, méthoxyphényle, halophényle, diphenylméthyle, benzyle ou pyridyle

30

7. Dérivés de méthylguanidine selon une des Revendications 1 à 6 dans laquelle  $Am$  représente un groupement pyrrolidino.

8. Dérivés de méthylguanidine selon une des Revendications 1 à 6 dans laquelle  $R'_{13}$  représente un groupement thiazolyle.

35

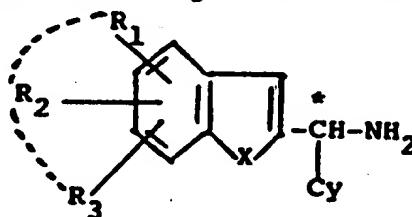
9. Dérivés de méthylguanidine selon une des Revendications 1 à 8 choisis parmi les :

5 1-(4-Méthoxy-4'-N-pyrrolidinométhyl-biphényl-3-yl)-1-(2-benzofuryl)-  
méthylguanidine  
1-{2-Méthoxy-5-[5-(N-pyrrolidinométhyl)-thièn-2-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-  
méthylguanidine  
1-{2-Méthoxy-5-[2-(N-pyrrolidinométhyl)-thiazol-5-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-  
méthylguanidine  
10 1-{2-Méthoxy-5-[1-(N-pyrrolidinométhyl)-pyrazol-3-yl]-phényl}-1-(2-benzofuryl)-  
méthylguanidine  
ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables

10. Dérivés de méthylguanidine selon une des Revendications 1 à 8 caractérisés en  
15 ce que le sel pharmaceutiquement acceptable est le p-toluènesulfonate, méthanesulfonate, fumarate ou carbonate.

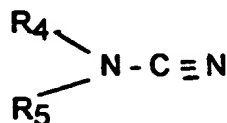
11. Procédé de préparation de dérivés de méthylguanidine selon la Revendication 1,  
caractérisé en ce que l'on fait réagir un sel d'amine de formule générale :

20



25 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et Cy ont la même signification que dans la Revendication 1, sous forme de mélange d'énantiomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés, avec un dérivé de cyanamide de formule générale :

30

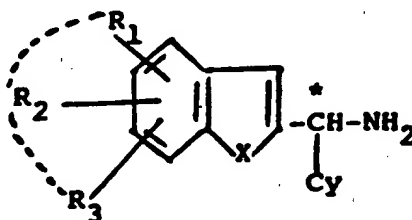


35

dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  ont la même signification que dans la Revendication 1, la réaction se déroulant dans un solvant approprié et à la température de reflux du milieu, ce qui fournit les composés désirés, sous forme de sel et sous forme de mélange d'énantiomères ou d'énantiomères (+) ou (-), sels que l'on fait réagir, si

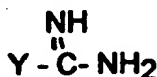
nécessaire retransformer par traitement au moyen d'un acide organique ou inorganique approprié pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

12. Procédé de préparation de dérivés de méthylguanidine selon la Revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule générale :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $Cy$  ont la même signification que dans la Revendication 1, sous forme de mélange d'énantiomères ou sous forme d'énantiomères (+) ou (-) séparés

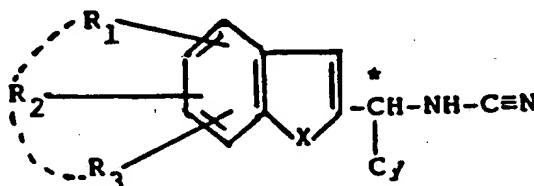
- A) soit avec un composé de formule générale :



dans laquelle  $Y$  représente un groupement alkoxy en  $C_1$ - $C_4$  ou alkylthio en  $C_1$ - $C_4$ , la réaction ayant lieu en présence d'un acide fort, ce qui fournit, sous forme de sel et sous forme de mélange d'énantiomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés, les composés désirés dans lesquels  $R_4$  et  $R_5$  représentent chacun l'hydrogène.

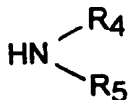
- B) soit avec l'acide aminoiminométhanesulfonique, la réaction ayant lieu à température ambiante et dans un solvant approprié, ce qui fournit, sous forme de sel et sous forme de mélange d'énantiomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés, les composés désirés dans lesquels  $R_4$  et  $R_5$  représentent chacun l'hydrogène,

- C) soit avec le chlorure ou le bromure de cyanogène, la réaction ayant lieu dans un solvant approprié et à température ambiante, ce qui fournit un dérivé cyanamido de formule générale :



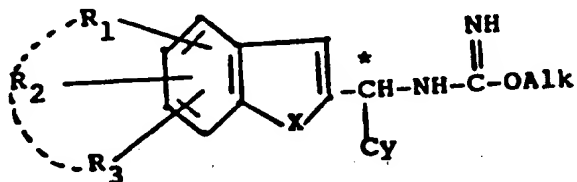
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , Cy et X ont la même signification que précédemment, dérivé cyanamido que l'on traite :

- soit avec un sel d'amine de formule générale :

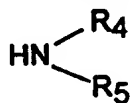


dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  ont la même signification que dans la Revendication 1 et ce, dans un solvant approprié et à la température de reflux du milieu, pour obtenir, sous forme de sel et sous forme de mélange d'énantiomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés, les composés désirés dans lesquels  $R_4$  et  $R_5$  ont la valeur indiquée,

- soit avec un alcool en  $C_1$ - $C_4$  en milieu acide fort, pour obtenir le sel correspondant d'un dérivé isouronium de formule générale :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , Cy et X ont la même signification que précédemment et Alk représente un radical alkyle en  $C_1$ - $C_4$ , composé isouronium que l'on fait réagir avec une amine de formule générale :

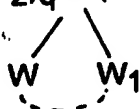
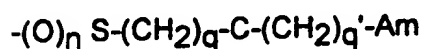


dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  ont la même signification que dans la Revendication 1, pour obtenir, sous forme de sel et sous forme de mélange d'énantiomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés, les dérivés désirés dans lesquels  $R_4$  et  $R_5$  représentent chacun l'hydrogène,

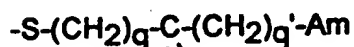
D) soit avec un sel de 1H-pyrazole-1-carboxamidine ou de 3,5-diméthylpyrazole-1-carboxamidine, et ce dans un solvant approprié et à la température de reflux du milieu, pour obtenir sous forme de sel et sous forme de mélange d'énantiomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés, les composés désirés dans lesquels  $R_4$  et  $R_5$  représentent chacun l'hydrogène, sels que l'on peut, si on le désire, traiter au moyen d'un agent basique pour régénérer la base libre et, si nécessaire, retransformer cette base libre en sel par

traitement au moyen d'un acide organique ou inorganique approprié pour former un sel pharmaceutiquement acceptable.

13. Procédé de préparation de dérivés de méthylguanidine selon la Revendication 1 dans laquelle  $R_6$  représente un groupement de formule



dans laquelle Am, q, q', W et  $W_1$  ont la même signification que dans la Revendication 1 et n représente 1 ou 2, caractérisés en ce que l'on traite, au moyen d'un agent d'oxydation approprié un dérivé de méthylguanidine de formule I selon la Revendication 1 dans laquelle  $R_6$  représente un groupement thio de formule



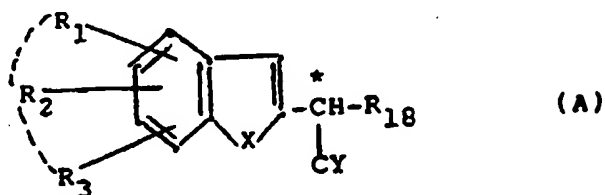
dans laquelle Am, q, q', W et  $W_1$  ont la même signification que dans la Revendication 1, ce qui fournit sous forme de mélanges d'isomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés, les composés désirés.

14. Compositions pharmaceutiques ou vétérinaires caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un dérivé de méthylguanidine selon une des Revendications 1 à 8 ou 10, en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.
15. Compositions pharmaceutiques ou vétérinaires caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un dérivé de méthylguanidine selon la Revendication 9 ou 10, en association avec un véhicule pharmaceutique ou un excipient approprié.
16. Compositions pharmaceutiques ou vétérinaires selon la Revendication 14 ou 15 pour le traitement de l'hypertension, de l'arythmie, de l'ischémie cardiaque, de

l'hypertrophie cardiaque et vasculaire, de l'oedème, de l'hyperplasie rénale, de la myopathie génétique et de processus tumoraux.

17. Dérivés de méthylamine de formule générale :

5



10

dans laquelle :

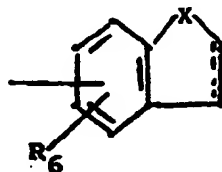
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, identiques ou différents représentent chacun l'hydrogène, un halogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou benzyle ou R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, pris ensemble avec les atomes de carbone situés en positions 5 et 6, représentent un cycle en C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>

15

Cy représente :

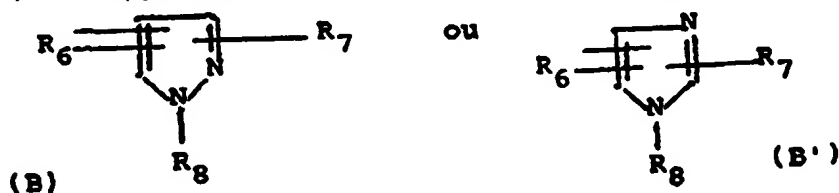
- un groupement hétérocyclique ou 2,3-dihydro-hétérocyclique de formule générale :

20



- un groupement pyrazolyle ou imidazolyle de formule générale :

25



30

- un groupement naphthyle, dihydro- ou tétrahydronaphthyle de formule générale :

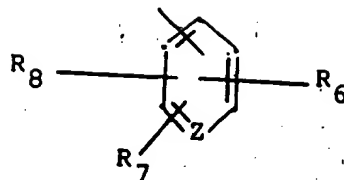
35



- un groupement phényle ou 2-, 3- ou 4-pyridyle de formule générale :



107



(D)

- un groupement thiényle de formule générale :



(E)

dans lesquelles :

Z représente un groupement = N- ou = CH-

R<sub>6</sub> représente :

- a) l'hydrogène ou un halogène.
- b) un groupement hydroxy, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, phénoxy, ou alkoxy méthoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>
- c) un groupement de formule :



(F)

dans lequel R<sub>9</sub> représente un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, thiényle, pyridyle, thiazolyle, thiadiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle ou phényle éventuellement substitué par un ou deux halogènes ou par un ou deux groupements alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et n représente 0, 1 ou 2

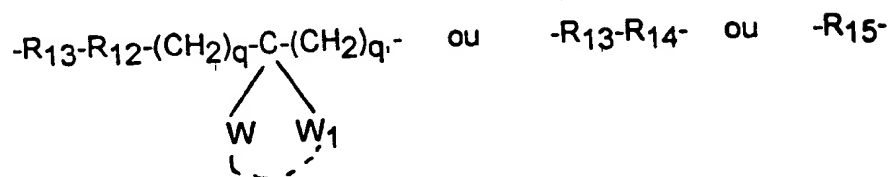
d un groupement phényle éventuellement substitué par un ou deux atomes d'halogène ou par un ou deux groupements alkyles en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

- e) un groupement alkylamino de formule générale :



(G)

dans laquelle Gr représente un groupement de formule :



dans laquelle :

R<sub>12</sub> représente une liaison simple ou un groupement

10

$$\text{-O-}, \text{-(O)}_n\text{S-}, \text{-C(=O)-}, \text{-CNH-}$$

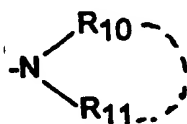
dans lequel n a la même signification que précédemment  
R<sub>13</sub> représente une liaison simple ou un groupement phényle, thiényle, pyridyle, thiazolyle, thiadiazolyle, imidazolyle ou pyrazolyle

R<sub>14</sub> représente une liaison simple ou un groupement -SO<sub>2</sub>.

15

R<sub>15</sub> représente un radical alkényle, linéaire ou ramifié, en C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> ou alkynyle, linéaire ou ramifié en C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, W et W<sub>1</sub>, identiques ou différents, représentent l'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou W et W<sub>1</sub>, lorsqu'ils sont pris ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont attachés, forment un cycle saturé en C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, q et q' sont tels que leur somme représente un nombre de 0 à 9, et dans laquelle Am représente un groupement de formule :

20



(H)

25

dans laquelle :

R<sub>10</sub> représente l'hydrogène, un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un radical benzyle et R<sub>11</sub> représente un radical alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> un radical phényle ou un radical benzyle ou R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub>, lorsqu'ils sont pris ensemble, forment une chaîne alkylène, linéaire ou ramifiée, en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> éventuellement substituée par un groupement carboxylique, alkoxy-carbonyle en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, hydroxyalkyle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> ou benzyle

30

ou Am représente un groupement pyrrolyle, pyridyle, pyrazolyle, morpholinyle, dihydropyridyle, tetrahydropyridyle, quinuclidinyle, imidazolinyle, imidazolyle, 3-aza-bicyclo [3.2.1] octyle, 6-aza-bicyclo [3.2.1] octyle

35

éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ou 3-aza-bicyclo [3.2.2] nonyle  
ou Am représente un groupement pipérazinyle de formule :

5



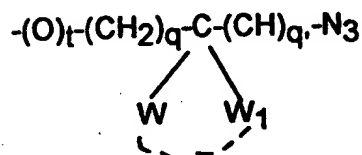
(J)

10

dans lequel R<sub>16</sub> représente l'hydrogène, un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cycloalkyle en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, phényle, tolyle, méthoxyphényle, halophényle, diphenylméthyle, benzyle ou pyridyle

e) un groupement azido de formule :

15

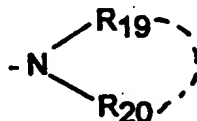


20

dans laquelle t représente zéro ou 1 et W, W<sub>1</sub>, q et q' ont la valeur indiquée  
R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, identiques ou différents, représentent l'hydrogène, un halogène, un groupement hydroxyle, alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, phényle, phénoxy, alkoxy méthoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou un groupement de formule (H) ou (F) ci-dessus les liaisons en pointillés indiquant que la présence d'une liaison est facultative.  
X représente - O -, - S -, >NH, >N - alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou >N-phényle.

25

R<sub>18</sub> représente un groupement protégé à savoir un groupement de formule :



30

dans laquelle R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub>, qui sont identiques, représentent chacun un groupement triméthylsilyle ou R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub>, lorsqu'ils sont pris ensemble, représentent un groupement 1, 2 - bis -(diméthylsilyl)-éthylène ou R<sub>18</sub> représente un groupement imino libre ou substitué par un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou aryle en C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> étant entendu que

35

a) lorsque R<sub>18</sub> représente un groupement amino libre et Cy représente un groupement (D) dans lequel Z représente = C-, au moins deux des groupes R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> sont différents de l'hydrogène

- b) lorsque  $R_{18}$  est autre qu'un groupement amino libre  $R_6$  représente le chlore, le brome ou l'iode, ces dérivés de méthylamine étant sous forme de mélange d'énantiomères ou d'énantiomères (+) ou (-) séparés, ainsi que leurs sels d'addition.

5

18. Dérivés de méthylamine selon la Revendication 17 caractérisés en ce que :

$R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène, le chlore, un radical méthyle, éthyle, méthoxy ou éthoxy ou  $R_2$  et  $R_3$  forment avec les atomes de carbone situés respectivement en positions 5 et 6, un cycle hydrocarboné en  $C_6$

10

Cy représente un groupement dichlorophényle, fluoro-méthoxy-phényle, chloro-méthoxy-phényle, bromo-méthoxy-phényle, iodo-méthoxy-phényle, chloro-méthyl-phényle, (N-méthyl-N-phénylamino)-méthoxy-chloro-phényle, phénylsulfonyl-méthoxyphényle, chloro-méthyl-méthoxy-phényle, diméthoxyphényle, phénoxy-méthoxy-phényle, chloro-éthoxy-phényle, chloro-isopropoxy-phényle, chloro-méthoxyméthoxy-phényle, hydroxy-chloro-phényle, bromo-diméthylamino-phényle, méthoxy-pyridyle, chloro-méthoxy-pyridyle, chloro-méthylthiophényle, méthoxy-thiényl, chloro-méthoxy-thiényl, méthoxy-imidazolyle,  $R_6$ -phényle,  $R_6$ -méthoxy-phényle,  $R_6$ -éthoxy-phényle,  $R_6$ -isopropoxy-phényle,  $R_6$ -méthoxy-pyridyle,  $R_6$ -méthoxy-thiényl,  $R_6$ -méthoxy-imidazolyle ou  $R_6$ -méthoxy-pyrazolyle dans lesquels  $R_6$  est autre qu'hydrogène.

15

20

X représente le groupement  $>N$ -méthyle

- 25 19. Dérivés de méthylamine selon la Revendication 17 ou 18 caractérisés en ce que X représente -O-

20. Dérivés de méthylamine selon une des Revendications 17 à 19 caractérisés en ce que  $R_6$  représente chlore, brome ou iode.

30

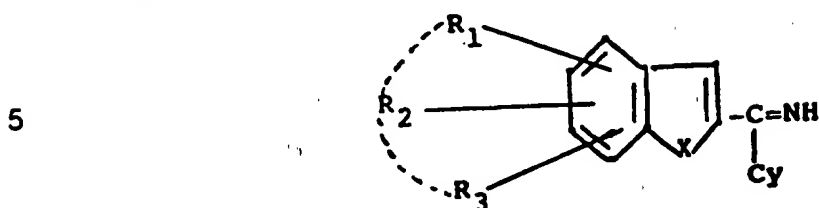
21. Dérivés de méthylamine selon une des Revendications 17 à 20 caractérisés en ce que Cy représente un groupement phényle de formule (D).

35

22. Dérivés de méthylamine selon une des Revendications 17 à 21 caractérisés en ce que Cy représente un groupement méthoxy-chloro-phényle, méthoxy-bromo-phényle ou méthoxy-iodo-phényle.

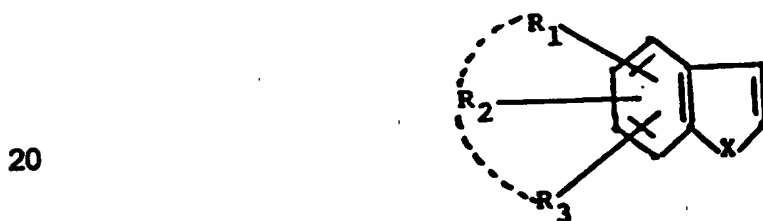
23. Dérivés de méthylamine selon la Revendication 22 caractérisés en ce que Cy représente un groupement 2-méthoxy-5-chloro-phényle, 2-méthoxy-5-bromo-phényle ou 2-méthoxy-5-iodo phényle.
- 5 24. Dérivés de méthylamine selon une des Revendications 17 à 23 caractérisés en ce que R<sub>18</sub> représente :
- soit un groupement - N R<sub>19</sub> R<sub>20</sub>
- 10 dans lequel R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub>, identiques représentent le groupement triméthylsilyle ou, lorsqu'ils sont pris ensemble, le groupement 1,2-bis (diméthylsilyl)éthylène.
- soit un groupement iminobenzaldéhyde
- 15 25. Dérivés de méthylamine selon une des Revendications 17 à 24 choisis parmi les :
- 20 1-(2-Méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine  
1-(2-Méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine  
1-(2-Méthoxy-5-iodo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-méthylamine  
1-(2-Méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-bis (triméthylsilyl)-méthylamine  
1-(2-Méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-bis (triméthylsilyl)-méthylamine  
1-(2-Méthoxy-5-iodo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-bis (triméthylsilyl)-méthylamine  
1-(2-Méthoxy-5-chloro-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2 bis (diméthylsilyl) éthylène]-méthylamine
- 25 1-(2-Méthoxy-5-bromo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis (diméthylsilyl) éthylène]-méthylamine  
1-(2-Méthoxy-5-iodo-phényl)-1-(2-benzofuryl)-N,N-[1,2-bis (diméthylsilyl) éthylène]-méthylamine
- 30 26. Dérivés de méthylamine selon une des Revendications 17 à 25 caractérisés en ce que le sel d'addition est le chlorhydrate, le bromhydrate, l'oxalate, le fumarate, le méthanesulfonate ou le p-toluènesulfonate
- 35 27. Procédé de préparation de dérivés de méthylamine selon la Revendication 17 dans laquelle R<sub>18</sub> représente un groupement amino, caractérisé en ce que l'on

réduit au moyen d'un borohydrure de métal alcalin et dans un solvant approprié, une imine de formule générale :



10 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , Cy et X ont la même signification que dans la Revendication 17, pour obtenir le dérivé désiré de méthylamine sous forme de base libre que l'on peut faire réagir, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel d'addition de ce dérivé.

15 28. Procédé selon la Revendication 27 caractérisé en ce que l'imine est obtenue :  
- soit en faisant réagir dans un solvant approprié et à une température de l'ordre de  $-78^\circ\text{C}$ , un hétérocycle de formule générale :

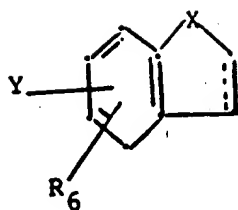


25 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et X ont la même signification que dans la Revendication 27, avec un agent de lithiation approprié et éventuellement en présence d'un agent de stabilisation, pour obtenir un composé 2-lithio hétérocyclique que l'on traite au moyen d'un dérivé nitrile de formule générale :



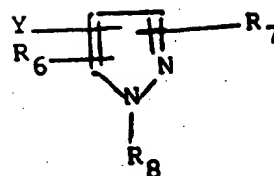
30 dans laquelle Cy a la même signification que dans la Revendication 17, puis que l'on hydrolyse à la température ambiante  
- soit en faisant réagir dans un solvant approprié et à une température allant de  $-78^\circ\text{C}$  à  $0^\circ\text{C}$ , un composé de formule générale :

5



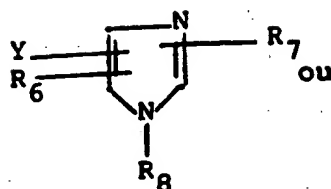
XIa

ou



XIb

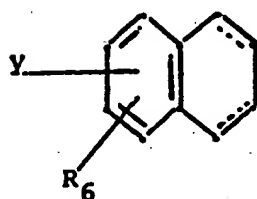
ou



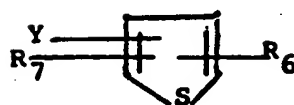
XIb'

10

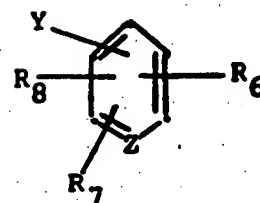
ou



XIc



XIe



XIid

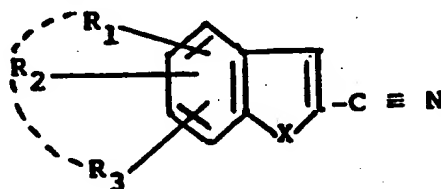
ou

15

20

dans laquelle  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  et  $X$  ont la même signification que dans la Revendication 17 et  $Y$  représente l'hydrogène, le brome ou l'iode, avec un agent de lithiation approprié et éventuellement en présence d'un agent de stabilisation, pour obtenir un dérivé lithien que l'on traite au moyen d'un composé 2-cyano-hétérocyclique de formule générale :

25



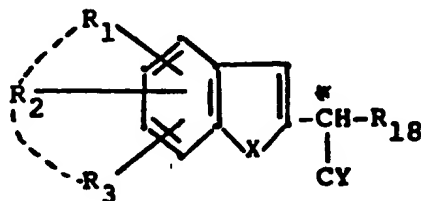
30

dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $X$  ont la même signification que dans la Revendication 17, puis que l'on hydrolyse à une température allant de  $-40^\circ\text{C}$  à  $0^\circ\text{C}$ , ce qui fournit les composés imines désirés.

35

29. Procédé selon la Revendication 28 caractérisé en ce que l'agent de lithiation est un alkylolithium ou un amidure de lithium, et l'agent de stabilisation est la tétraméthyléthylènediamine ou une tris (dioxo-heptyl) amine.

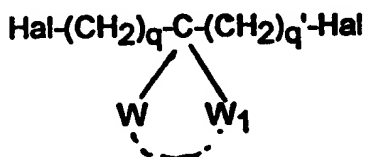
30. Procédé de préparation de dérivés de méthylamine selon la Revendication 17, dans laquelle R<sub>18</sub> représente un groupement amino, caractérisé en ce que l'on fait réagir, dans un solvant anhydre approprié et à une température de l'ordre de -78°C, un dérivé silylé ou imine de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont la même valeur que dans la Revendication 17, Cy représente un groupement (A), (B), (B'), (C), (D) ou (E) dans lequel R<sub>6</sub> représente le chlore, le brome ou l'iode, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont la même signification que dans la Revendication 17 et R<sub>18</sub> représente un groupement -N R<sub>19</sub> R<sub>20</sub> dans

laquelle R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub>, qui sont identiques, représentent chacun un groupement triméthylsilyle ou R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub>, lorsqu'ils sont pris ensemble, représentent un groupement 1, 2-bis (diméthylsilyl)-éthylène ou R<sub>18</sub> représente un groupement imino libre ou substitué par un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou aryle en C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, avec un agent de métallation approprié, ensuite avec :

a) soit un dihalogénure de formule générale :



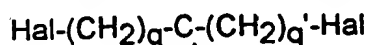
ou



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, W et W<sub>1</sub> ont la même signification que dans la Revendication 17 et R<sub>17</sub> représente un radical alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, akénylène en C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, ou alkynylène en C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, et q et q' sont tels que leurs somme représente un nombre de 2 à 9, la réaction ayant lieu à température

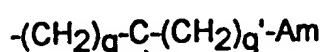


ambiante en présence d'un agent basique puis que l'on condense avec un azide de métal alcalin à condition que le dihalogénure soit de formule

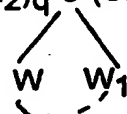
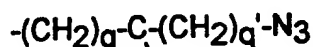


ou avec une amine de formule générale :  $\text{H} - \text{Am}$

dans laquelle Am a la même signification que dans la Revendication 17 et enfin que l'on hydrolyse en milieu acide ce qui fournit les composés désirés dans lesquels  $\text{R}_6$  représente un groupement de formule

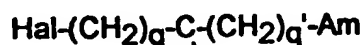


ou

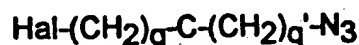


dans laquelle q et q' sont tels que leur somme représente un nombre de 2 à 9 ou un groupement  $\text{R}_{15} - \text{Am}$  dans lequel  $\text{R}_{15}$  a la valeur indiquée dans la Revendication 17 à l'exception d'un groupement 1- ou 9- alkényle ou 1- ou 9- alkynyle

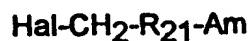
b) soit un halogénure de formule générale :



ou



ou



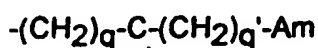
ou



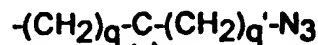
dans laquelle Am, Hal,  $\text{R}_g$ , W et  $\text{W}_1$  ont la même signification que la Revendication 17, q et q' sont tels que leur somme représente un nombre de 1 à

et  $R_{21}$  représente un radical alkényle en  $C_2-C_9$  ou alkynyle en  $C_2-C_9$ , la réaction ayant lieu en présence d'un agent basique, puis que l'on hydrolyse en milieu acide, pour obtenir les composés désirés dans lesquels  $R_6$  représente un groupement

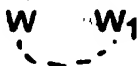
5



ou



10



dans lequel  $q$  et  $q'$  sont tels que leur somme représente un nombre de 1 à 9 ou un radical  $-S-R_9$  ou un radical  $-R_{15}-Am$  dans lequel  $R_{15}$  a la valeur indiquée dans la Revendication 17 à l'exception d'un groupement 1-alkényle ou 1-alkynyle

15

c) soit un dérivé organo-cuivreux de formule générale :

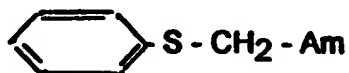


20

dans laquelle  $Am$  a la même signification que précédemment, la réaction étant effectuée en présence d'oxygène à la température de reflux du milieu, puis que l'on hydrolyse en milieu acide, ce qui fournit les composés désirés dans lesquels  $R_6$  représente un groupement  $Am$ .

d) soit un halogénure de magnésium ou de zinc puis, à température ambiante, avec un dérivé thio de formule générale :

25

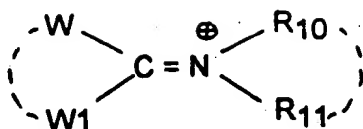


30

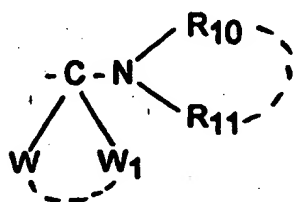
dans laquelle  $Am$  a la même signification que précédemment et finalement que l'on hydrolyse en milieu acide, ce qui fournit les composés désirés dans lesquels  $R_6$  représente un groupement  $-CH_2-Am$

e) soit un sel d'iminium de formule générale :

35

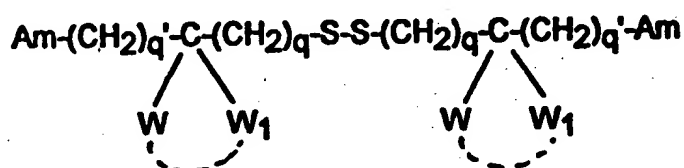
An<sup>⊖</sup>

dans laquelle R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, W, et W<sub>1</sub> ont la même signification que dans la Revendication 17 et An<sup>⊖</sup> représente un anion d'un acide fort, la réaction ayant lieu à la température ambiante, puis que l'on hydrolyse en milieu acide ce qui fournit les composés désirés dans lesquels R<sub>6</sub> représente un groupement



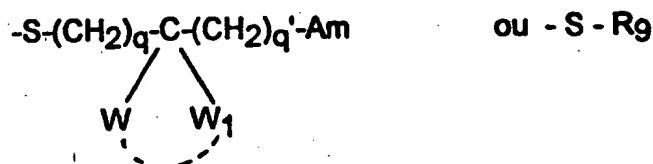
f) soit le triméthylsilylperoxyde à température ambiante puis que l'on hydrolyse en milieu acide, ce qui fournit les composés désirés dans lesquels R<sub>6</sub> représente un groupement hydroxyle

g) soit un disulfure de formule générale :

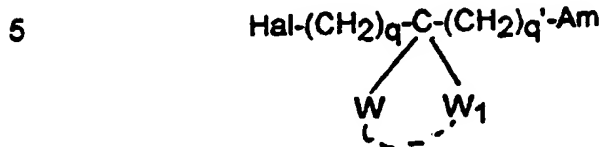


ou R<sub>9</sub>-S-S-R<sub>9</sub>

dans laquelle Am, R<sub>9</sub>, W, W<sub>1</sub>, q et q' ont la même signification que précédemment, puis que l'on hydrolyse en milieu acide, ce qui fournit les composés désirés dans lesquels R<sub>6</sub> représente un groupement



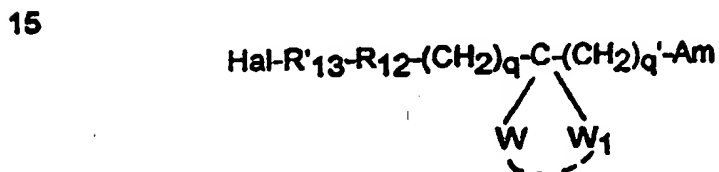
h) soit un halogénure de magnésium, puis avec un halogénure, de formule générale :



10 dans laquelle Am, Hal, W, W<sub>1</sub>, q et q' ont la même signification que dans la Revendication 17

ou

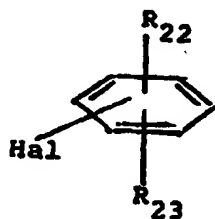
un halogénure de magnésium ou de zinc, puis avec un halogénure d'un composé de formule générale :



20 ou Hal-R'<sub>13</sub>-R<sub>14</sub>-Am

ou Hal-alk-R<sub>24</sub>-Am

25 ou

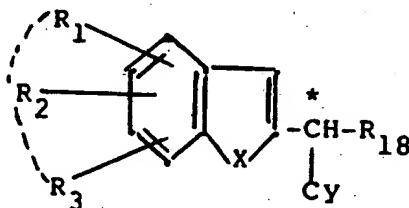


30 dans laquelle Am, Hal, R<sub>12</sub>, R<sub>14</sub>, q, q', W et W<sub>1</sub> ont la même signification que dans la Revendication 17, Alk représente un groupement

35  $\text{C} \equiv \text{C} -$  ou  $-\text{CH}=\text{CH}-$ , R'<sub>13</sub> représente un groupement phényle, thienyle, pyridyle, thiazolyle, thiadiazolyle, imidazolyle ou pyrazolyle, R<sub>22</sub> et R<sub>23</sub>, lorsqu'ils sont identiques, représentent l'hydrogène, un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et lorsqu'ils sont différents, un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et R<sub>24</sub> représente un groupement alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alkénylène en C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> ou alkynylène en C<sub>2</sub>-

C<sub>8</sub>, la réaction ayant lieu à la température ambiante et en présence d'un catalyseur au nickel ou au palladium, et enfin que l'on hydrolyse en milieu acide, ce qui fournit les composés désirés dans lesquels R<sub>6</sub> représente un groupement -Gr-Am à l'exception d'un groupement aminoalkoxy ou R<sub>6</sub> représente un groupement phényle éventuellement substitué.

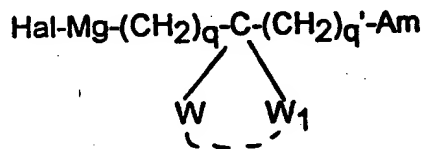
31. Procédé de préparation de dérivés de méthylamine selon la Revendication 17, dans laquelle R<sub>18</sub> représente un groupement amino caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé silylé ou imino de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X ont la même signification que dans la Revendication 17, Cy représente un groupement (A), (B), (B'), (C), (D), ou (E), dans lequel R<sub>6</sub> représente le chlore, le brome ou l'iode, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ont la même signification que dans la Revendication 17 et R<sub>18</sub> représente un groupement

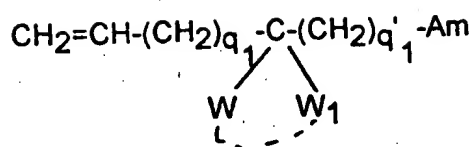
- N R<sub>19</sub> R<sub>20</sub> dans laquelle R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub>, qui sont identiques, représentent chacun un groupement triméthylsilyle ou R<sub>19</sub> et R<sub>20</sub>, lorsqu'ils sont pris ensemble, représentent un groupement 1, 2-bis-(diméthylsilyl)-éthylène ou R<sub>18</sub> représente un groupement imino libre ou substitué par un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou aryle en C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, avec :

a) soit un halogénure d'un composé organo-magnésien de formule générale :



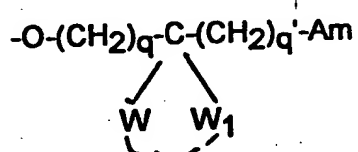
dans laquelle Am, W, W<sub>1</sub>, q et q' ont la même signification que dans la Revendication 17 et Hal représente un halogène, la réaction ayant lieu à la température de reflux et dans un éther anhydre



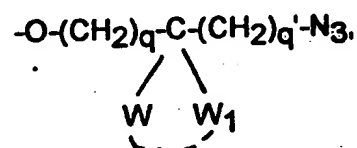


dans laquelle Am, W et W<sub>1</sub> ont la même signification que précédemment et q<sub>1</sub> et q'<sub>1</sub> sont tels que leur somme représente un nombre de 0 à 7, la réaction ayant lieu à la température de reflux, dans un accepteur d'acide et en présence d'un catalyseur au palladium ou au nickel, puis on hydrolyse en milieu acide, ce qui fournit les composés désirés dans lesquels R<sub>6</sub> représente un groupement aminoalkèn-1-yle.

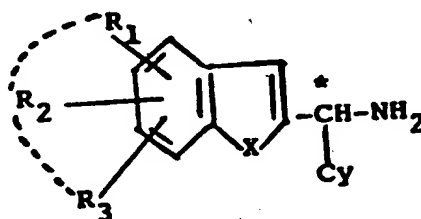
32. Procédé de préparation de dérivés de méthylamine selon la Revendication 17 dans laquelle R<sub>18</sub> représente un groupement amino et R<sub>6</sub> représente un groupement de formule



ou

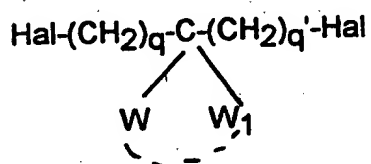


caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la même signification que dans la Revendication 17 et Cy représente un groupement de formule (A), (B), (B'), (C), (D), ou (E) tel que défini dans la Revendication 17 dans lequel R<sub>6</sub> représente un groupement hydroxyle, avec

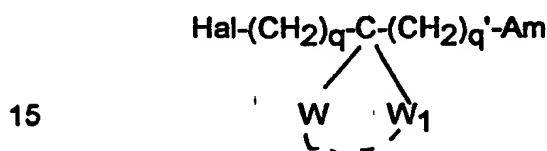
- soit un dihalogénure de formule générale :



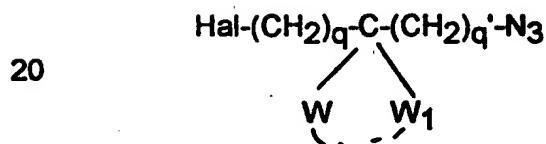
dans laquelle Hal, q, q', W et W<sub>1</sub> ont la même signification que précédemment, la réaction ayant lieu dans un solvant approprié, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du milieu et en présence d'un agent basique, puis avec un azide de métal alcalin ou une amine de formule générale :

H - Am

dans laquelle Am a la même signification que précédemment, - soit un halogénure de formule générale :

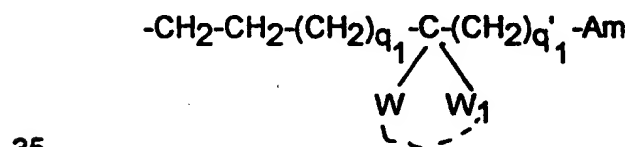


ou



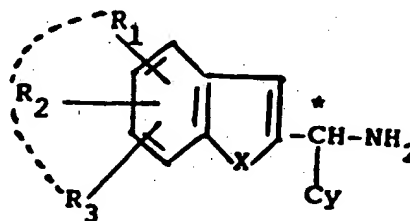
dans laquelle Hal, q, q', W, W<sub>1</sub> et Am ont la même signification que précédemment, la réaction ayant lieu en présence d'un agent basique, dans un solvant approprié et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux, ce qui fournit les composés désirés.

33. Procédé de préparation de dérivés de méthylamine selon la Revendication 17 dans laquelle R<sub>18</sub> représente un groupement amino et R<sub>6</sub> représente un groupement de formule :

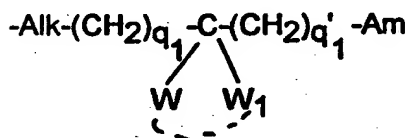




dans laquelle Am, W et W<sub>1</sub> ont la même signification que dans la Revendication 17 et q<sub>1</sub> et q'<sub>1</sub> sont tels que leur somme représente un nombre de 0 à 7 caractérisé en ce que l'on hydrogène en présence d'un catalyseur approprié, un composé de formule générale



dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont la même signification que dans la Revendication 17 et Cy représente un groupement de formule (A), (B), (B'), (C), (D) ou (E) tel que défini dans la Revendication 17 dans lequel R<sub>6</sub> représente un radical 1-alkényle ou 1-alkynyle de formule générale :

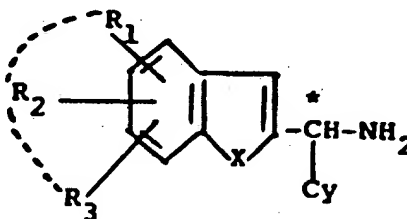


dans laquelle Am, q<sub>1</sub>, q'<sub>1</sub>, W et W<sub>1</sub> ont la même signification que précédemment et Alk représente un groupement -HC=CH- ou -C≡C-, ce qui fournit les composés désirés.

34 Procédé de préparation de dérivés de méthylamine selon la Revendication 17 dans laquelle R<sub>6</sub> représente un groupement de formule :

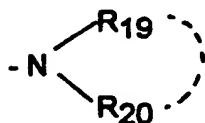


dans laquelle R<sub>9</sub> a la même signification que dans la Revendication 17 et n représente 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on oxyde au moyen d'un agent approprié un composé de formule générale :

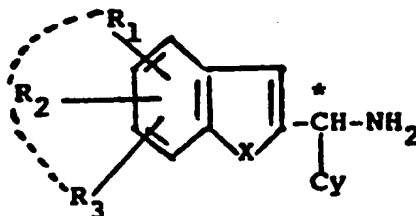


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  ont la même signification que dans la Revendication 17 et Cy représente un groupement de formule (A), (B), (B'), (C), (D) ou (E) tel que défini dans la Revendication 17 dans lequel  $R_6$  représente un groupement S- $R_9$  dans lequel  $R_9$  a la même signification que précédemment, ce qui fournit les composés désirés.

35. Procédé selon la Revendication 27 ou 28 caractérisé en ce que le catalyseur au palladium est le tétrakis (triphénylphosphine)palladium.
36. Procédé selon la Revendication 31 caractérisé en ce que l'agent d'oxydation est l'acide 3-chloro-perbenzoïque ou le monoperoxyphthalate de magnésium.
37. Procédé de préparation de dérivés de méthylamine selon la Revendication 17 dans laquelle  $R_{18}$  représente un groupement de formule :



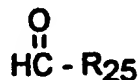
- dans laquelle  $R_{19}$  et  $R_{20}$ , identiques, représentent chacun un groupement triméthylsilyle ou  $R_{19}$  et  $R_{20}$ , lorsqu'ils sont pris ensemble, représentent un groupement 1,2-bis-(triméthylsilyl)-éthylène ou  $R_{18}$  représente un groupement imino libre ou substitué par un groupement alkyle en  $C_1$ - $C_4$  ou aryle en  $C_6$ - $C_{10}$  et Cy représente un groupement (A), (B), (B'), (C), (D) ou (E) dans lequel  $R_6$  représente le chlore, le brome ou l'iode, caractérisé en ce que l'on fait réagir dans un solvant approprié une amine de formule générale :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $X$  ont la même signification que dans la Revendication 17 et Cy a la même signification que précédemment,

a) avec le chlorure de triméthylsilyle ou le 1,2-bis-(chlorodiméthylsilyl)-éthane, en présence d'un composé accepteur d'acide, ce qui fournit les composés désirés dans lesquels  $R_{18}$  représente un groupement - N  $R_{19}$   $R_{20}$

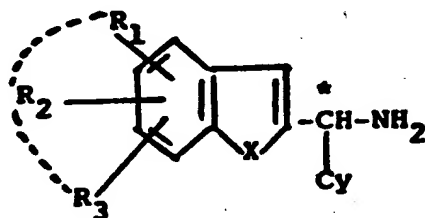
5 b) avec un aldéhyde de formule générale :



10 dans laquelle  $R_{25}$  représente l'hydrogène, un radical alkyle en  $C_1$ - $C_4$  ou aryle en  $C_6$ - $C_{10}$ , ce qui fournit les composés désirés dans lesquels  $R_{18}$  représente un groupement imino libre ou substitué.

15 38. Procédé selon la Revendication 27 caractérisé en ce que l'agent de métallation est le lithium, le magnésium, un alkyllithium ou un amidure de lithium.

20 39. Procédé de préparation de dérivés de méthylamine selon la Revendication 17 dans laquelle  $R_{18}$  représente un groupement amino, dérivés de méthylamine sous forme d'énantiomère (+) ou d'énantiomère (-), caractérisé en ce que l'on traite dans un solvant approprié, un mélange d'énantiomères (+) et (-) d'une amine de formule générale :



25 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ , X et Cy ont la même signification que dans la Revendication 17, avec l'acide (-)-di-O-pivaloyl-L-tartrique ou (+)-di-O-pivaloyl-L-tartrique pour obtenir, respectivement le sel correspondant de l'énantiomère (+) de l'amine de formule II ou le sel correspondant de l'énantiomère (-) de l'amine de formule II, puis on fait réagir ce sel avec un agent basique, pour obtenir respectivement l'énantiomère (+) désiré sous forme basique ou l'énantiomère (-) désiré sous forme basique, base que l'on traite, si on le désire, avec un acide organique ou inorganique pour fournir un sel d'addition de cet énantiomère.

30

35

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D307/81 C07D307/92 C07D209/22 C07D405/06 C07D409/06  
C07D333/58 A61K31/34 A61K31/40 A61K31/44 A61K31/38  
C07D521/00 C07D405/10 C07D409/10 C07D417/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 7, 17 August 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 58840t, LABORATORIOS MENARINI S.A. 'Process for the preparation of amides of (2-benzofurylaryl)methylamines' page 717 ;column 2 ; see abstract & ES,A,528 591 (...) --- -/--	17-39

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 November 1994

Date of mailing of the international search report

14. 11. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Paisdor, B

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 5, 3 August 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 39595a, LABORATORIOS MENARINI S.A. 'Process for the preparation of (benzofurylaryl)methyl)ethylenediamines' page 678 ;column 2 ; see abstract & ES,A,528 591 (...) ----	17-39
A	FR,A,1 502 346 (WARD BLENKINSOP & COMPANY LIMITED) 18 November 1967 see the whole document ----	1-39
A	US,A,3 869 478 (D. M. BAILEY) 4 March 1975 see column 10; example E see column 1, line 13 - line 43 ----	1-39
A	FR,A,2 493 845 (A. MENARINI SAS) 14 May 1982 see claim 1 ----	17
A	US,A,3 855 242 (N. B. CHAPMAN ET AL.) 17 December 1974 cited in the application see the whole document -----	1-39

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
ES-A-528591		NONE	
FR-A-1502346		DE-A- 1543969	05-02-70
		GB-A- 1148214	
		US-A- 3426043	04-02-69
US-A-3869478	04-03-75	US-A- 3700697	24-10-72
FR-A-2493845	14-05-82	BE-A- 891092	01-03-82
		CA-A- 1182454	12-02-85
		CH-A- 653679	15-01-86
		DE-A- 3145004	16-06-82
		GB-A, B 2091719	04-08-82
		JP-C- 1621642	09-10-91
		JP-B- 2045629	11-10-90
		JP-A- 57109774	08-07-82
		NL-A- 8105121	01-06-82
		SE-B- 451328	28-09-87
		SE-A- 8106733	13-05-82
		US-A- 4485112	27-11-84
		US-A- 4604392	05-08-86
US-A-3855242	17-12-74	NONE	

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6	C07D307/81	C07D307/92	C07D209/22	C07D405/06	C07D409/06
	C07D333/58	A61K31/34	A61K31/40	A61K31/44	A61K31/38
	C07D521/00	C07D405/10	C07D409/10	C07D417/10	

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 7, 17 Août 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 58840t, LABORATORIOS MENARINI S.A. 'Process for the preparation of amides of (2-benzofurylaryl)methylamines' page 717 ;colonne 2 ; voir abrégé & ES,A,528 591 (...)	17-39

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 Novembre 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14. 11. 94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Paisdor, B

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 5, 3 Août 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 39595a, LABORATORIOS MENARINI S.A. 'Process for the preparation of (benzofurylarylmethyl)ethylenediamines' page 678 ;colonne 2 ; voir abrégé & ES,A,528 591 (...) ----	17-39
A	FR,A,1 502 346 (WARD BLENKINSOP & COMPANY LIMITED) 18 Novembre 1967 voir le document en entier ----	1-39
A	US,A,3 869 478 (D. M. BAILEY) 4 Mars 1975 voir colonne 10; exemple E voir colonne 1, ligne 13 - ligne 43 ----	1-39
A	FR,A,2 493 845 (A. MENARINI SAS) 14 Mai 1982 voir revendication 1 ----	17
A	US,A,3 855 242 (N. B. CHAPMAN ET AL.) 17 Décembre 1974 cité dans la demande voir le document en entier -----	1-39



Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
ES-A-528591		AUCUN	
FR-A-1502346		DE-A- 1543969	05-02-70
		GB-A- 1148214	
		US-A- 3426043	04-02-69
US-A-3869478	04-03-75	US-A- 3700697	24-10-72
FR-A-2493845	14-05-82	BE-A- 891092	01-03-82
		CA-A- 1182454	12-02-85
		CH-A- 653679	15-01-86
		DE-A- 3145004	16-06-82
		GB-A, B 2091719	04-08-82
		JP-C- 1621642	09-10-91
		JP-B- 2045629	11-10-90
		JP-A- 57109774	08-07-82
		NL-A- 8105121	01-06-82
		SE-B- 451328	28-09-87
		SE-A- 8106733	13-05-82
		US-A- 4485112	27-11-84
		US-A- 4604392	05-08-86
US-A-3855242	17-12-74	AUCUN	

**THIS PAGE BLANK (ASPTO)**